Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

PATHOLOGIE UND BAKTERIOLOGIE VON GALLENBLASE, GALLENWEGEN UND LEBER IM TIEREXPERIMENT NACH IMPLANTATION VON GALLENSTEINEN UND VERSCHIEDENEN FORMEN DER VAGOTOMIE

VERGLEICHENDE IN-VITRO-VERSUCHE ZUR GALLENSTEINAUFLÖSUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Gerd Laberke
aus Stuttgart

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0058

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

PATHOLOGIE UND BAKTERIOLOGIE VON GALLENBLASE, GALLENWEGEN UND LEBER IM TIEREXPERIMENT NACH IMPLANTATION VON GALLENSTEINEN UND VERSCHIEDENEN FORMEN DER VAGOTOMIE

VERGLEICHENDE IN-VITRO-VERSUCHE ZUR GALLENSTEINAUFLÖSUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Gerd Laberke
aus Stuttgart

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan :	Professor Dr. E. Körber
1. Berichterstatter :	Professor Dr. H. Heymann
	Professor Dr. L. Koslowski
2. Berichterstatter :	Priv. -Doz. Dr. G. Schneider

Fotoschnelldruck–Hans–Joachim Köhler–74 Tübingen–Neue Str. 11

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 1

II. Material und Methoden 4
1. Versuchstiere 4
2. Gallensteine 5
3. Präoperative Vorbereitung 6
4. Narkose 6
5. Operation 7
6. Postoperative Behandlung 10
7. Sektion 10
8. Histopathologische Untersuchungen 12
9. Bakteriologische Untersuchungen 13
10. In - vitro - Versuche 14

III. Ergebnisse 16
1. Gewicht der Hunde 16
2. Makroskopische Beurteilung des Sektionsmaterials ... 18
3. Pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse .. 20
a) Histologie der Leber 20
b) Histologie der Gallenblase 25
c) Histologie der Gallengänge 27
4. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen 29
a) Galle 29
b) Leber und Duodenum 29
5. Auflösung der implantierten Gallensteine 33
6. Ergebnisse der in - vitro - Beobachtungen 39

IV. Diskussion 40
1. Verschiedene Formen der Vagotomie und ihre Auswirkungen nach Gallensteinimplantation beim Hund ... 40
2. Gallensteinauflösungen beim Hund und in in - vitro - Versuchen 54

Seite

V. Zusammenfassung 61

VI. Literaturverzeichnis 64

I. Einleitung

Nach der trunkulären Vagotomie zur Behandlung peptischer Gastroduodenalulzera wird bei Mensch und Tier in der Regel eine auffallende Vergrößerung der Gallenblase gefunden (15, 24, 29, 34, 46, 52, 70, 77, 78, 81, 82). Dies wird auf den Ausfall des Nervus vagus zurückgeführt, der für den Tonus der Gallenblase verantwortlich ist. Die selektive proximale Vagotomie bewirkt beim Hund keine oder nur eine geringe Dilatation der Gallenblase (Scheinin u. Mitarb., 82; Stavney u. Mitarb., 92). Andere Autoren konnten nach trunkulärer und nach selektiver proximaler Vagotomie beim Menschen keinen Unterschied im Verhalten extragastrischer Systeme feststellen (Kraft u. Mitarb., 54; Baldwin u. Mitarb., 7; Williams, 98). Im allgemeinen sollen nach selektiver proximaler Vagotomie, bei der sich die parasympathische Ausschaltung auf die parietalzelltragenden Anteile des Magens beschränkt, und bei der die zur Leber, zum Pankreas und zum Ganglion coeliacum ziehenden Fasern weitgehend geschont werden, Affektionen der Gallenblase und Gallengänge seltener vorkommen als nach der trunkulären Vagotomie (Gall, 28).

Nach trunkulärer Vagotomie fanden Schein und Mitarb. (81) in Experimenten an Hunden mit der Größenzunahme der Gallenblase auftretende, von der Versuchszeit unabhängige, schwache chronisch-entzündliche Infiltrationen der Gallenblasenwand. Auch nach klinischen Beobachtungen werden Zusammenhänge zwischen trunkulärer Vagotomie und aufsteigenden Gallenwegsinfektionen immer wieder diskutiert. Über die Entzündung hinaus wird auch eine erhöhte Prädisposition zur Gallensteinbildung beschrieben (4, 11, 14, 34, 46, 55, 60, 65, 70, 71), die durch die Dilatation der Gallenblase und/oder den herabgesetzten Gallenfluß begünstigt wird (Baldwin u. Mitarb., 7). Bernt (11), Schreiber u. Mitarb. (85) und Turunen u. Mitarb. (94) haben bei gezielten Untersuchungen keine Häufung von Gallensteinleiden feststellen können.

Auch Barthelheimer u. Mitarb. (10) kamen bei dem Versuch, diese Problematik im größeren Ausmaß objektiv abzuwägen, zu keiner eindeutigen Aussage.

Die Entleerungsrate der Gallenblase soll nach trunkulärer Vagotomie anfangs kleiner sein, mit der Zeit aber zur Norm zurückkehren (Johnson u. Mitarb., 52). Ihre Kontraktion erfolgt durch das Hormon Cholecystokinin und scheint nach trunkulärer Vagotomie nicht verändert zu sein (Fagerberg u. Mitarb., 24; Loeb u. Mitarb., 59). Fagerberg u. Mitarb. (24) und Schein u. Mitarb. (80) registrierten nach Ausfall des Ramus hepaticus n. vagi kleinere Druckwerte in den Gallenwegen.

Neben den möglichen Komplikationen von seiten der Gallenwege wurden nach Vagotomie auch in der Leber Funktionsstörungen, z. B. Absonderung von Galle mit veränderter Zusammensetzung beschrieben (Fagerberg u. Mitarb., 24). Pathologische Veränderungen der Leber (leichte Entzündung bis Cirrhose) wurden aber auch bei Leberbiopsien anläßlich einer Ulkusoperation relativ häufig gefunden (Schreiber u. Mitarb., 85). Dies kann zu dem Schluß führen, daß Ulkusleiden und Leberzellschädigung in einer kausalen Beziehung zueinander stehen. Daher muß bei der Beurteilung von Leberschäden nach Vagotomie geprüft werden, welche krankhaften Veränderungen schon bestanden und welche durch den operativen Eingriff mit der Vagotomie verursacht wurden. Es erhebt sich weiterhin die Frage, ob die trunkuläre oder selektive proximale Vagotomie einen direkten Einfluß auf die Leber hat oder ob eine eventuelle Leberschädigung über infizierte Gallenwege erfolgen kann. Während einerseits angenommen wird, daß pathologische Veränderungen in der Gallenblase nicht selten das Lebergewebe beeinflussen können (19, 27, 37, 72, 73, 85, 95, 97, 99), wird dies andererseits weitgehend bestritten (1, 21, 22, 26). Auch hier fehlt noch ein prospektives Beobachtungsgut.

Diese Arbeit soll im Tierexperiment zeigen, welchen unterschiedli-

chen Einfluß die trunkuläre und die selektive proximale Vagotomie (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) auf steinhaltige Gallenblasen von Hunden haben. Zunächst sollen pathologische Veränderungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber unter Einbeziehung der bakteriologischen Verhältnisse untersucht werden, wobei ursächliche Zusammenhänge angesprochen und unter Vorbehalt auf Methoden zur Operation des menschlichen Duodenalulkus bezogen werden. Außerdem werden nach den Beobachtungen am Hund und nach in-vitro-Versuchen Probleme der Gallensteinauflösung und -bildung erörtert und zum menschlichen Gallensteinleiden in Beziehung gesetzt.

Diese Fragestellung schien uns deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil in der Humanmedizin einmal die Indikationen zu den sogenannten "klassischen Resektionsverfahren" am Magen zur Behandlung von gastroduodenalen Ulzerationen zugunsten der Vagotomie zunehmend eingeschränkt werden. Dafür sprechen eine Reihe von pathophysiologischen Erwägungen wie die zum Teil besseren statistischen Behandlungsergebnisse (Holle, 43) und die geringere Mortalität dieser Eingriffe. Zum anderen fehlten bisher exakte Untersuchungen über mögliche Komplikationen nach Vagotomie von seiten der Gallenwege, wie sie in der klinischen Literatur beschrieben wurden. Im Vordergrund dieser Arbeiten stehen die Angaben über die Entwicklung von Gallenblasensteinen, -entzündungen und Motilitätsstörungen, Komplikationen also, die durchaus zur operativen Intervention zwingen können. Da sich darüber hinaus noch keine einheitliche Vagotomieform durchgesetzt hat, galt es für unsere Fragestellung, herauszufinden, welche Form der hier untersuchten Vagotomie bessere, d. h. physiologischere Resultate erwarten läßt.

II. Material und Methoden

1. Versuchstiere

Von den 23 erwachsenen Bastardhunden (9 ♀, 14 ♂), die operiert wurden, waren 16 (5 ♀, 11 ♂) zur Auswertung geeignet. 7 Hunde (4 ♀, 3 ♂) erlitten während der ersten postoperativen Tage eine massive äußere Wundinfektion und starben an bakteriell-toxischem Kreislaufversagen. Von ihnen entfielen 5 (3 ♀, 2 ♂) auf die Gruppe B (s. u.) und 2 (1 ♀, 1 ♂) auf die Gruppe C. In keinem dieser Fälle konnten in der Galle Mikroorganismen nachgewiesen werden. Da weder die Gallensteinimplantation noch die Vagotomie selbst den Tod verursacht hatten, wurde auf eine weitere Beschreibung der Sektionsergebnisse verzichtet.

Alle Tiere waren vor der Operation in guter Verfassung. Ihr Gewicht betrug zwischen 14 und 32 kg. Die 16 auswertbaren Hunde wurden in 3 Gruppen unterteilt:

Gruppe A : 5 Hunde wurden nur einer Gallensteinimplantation unterzogen;

Gruppe B : 5 Hunde wurden subdiaphragmal trunkulär vagotomiert und erhielten Gallensteine implantiert;

Gruppe C : 6 Hunde wurden selektiv-proximal vagotomiert und erhielten Gallensteine implantiert.

Gallensteinimplantation und Vagotomie erfolgten stets im Verlauf einer einzigen Operation. Eine Erholungszeit von zwei oder drei Wochen zwischen Vagotomie und Implantation hat auf die Ergebnisse keinen Einfluß (Loeb u. Mitarb., 59).

2. Gallensteine

Die Gallensteine für Implantation und in-vitro-Versuche stammten aus drei verschiedenen menschlichen Gallenblasen. Sie hatten einen Durchmesser von 5 - 12 mm. Steine mit bizarren Formen, aus denen auf eine Entzündung der Spendergallenblase geschlossen werden konnte, wurden nicht verwendet.

Die chemische Zusammensetzung der Konkremente (K) wurde durch eine qualitative und semiquantitative Doppelanalyse ermittelt (Tabelle 1).

Typ	Beschreibung	Chemische Zusammensetzung
K1	dunkelgrün, polyedrisch	Cholesterin, Spuren von Biliverdin, Bilirubin und Kalziumphosphat
K2	gelb-beige, abgerundet	Cholesterin, Spur Bilirubin
K3	hellbraun, abgerundet	Cholesterin, Spur Biliverdin

Tabelle 1 : Kennzeichnung, Beschreibung und chemische Analyse der drei Gallensteinfamilien.

Es handelte sich demnach um Cholesterinpigment(kalk)steine mit überwiegend Cholesterin und ähnlicher Zusammensetzung in den drei Gallensteinfamilien.

Die Gewichte wurden mit einer Präzisionswaage (E. Mettler, Zürich) dann bestimmt, wenn die Steine bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet waren. Für die Implantation wurden Gruppen von 2 - 5 Gallensteinen aus je einer Steinfamilie zusammengestellt. Das Gesamtgewicht der einzelnen Gruppen lag zwischen 141 und 1084 mg. Die genaue Verteilung geht aus den Tabellen 10, 11 und 12 hervor.

Die Vorbereitung der Steine erfolgte nach einem einheitlichen Verfahren: nach mindestens dreitägiger Lagerung in Cialit-Lösung (Organisches Quecksilberpräparat, Verdünnung 1:5000) befanden sich die Gallensteine bis zum Operationstermin in physiologischer Kochsalzlösung. Eine Stunde vor der Implantation wurden sie in spritzfertiges Tetracyclin (Reverin^{R}) gelegt.

3. Präoperative Vorbereitung

Alle Hunde erhielten standardisiertes Mischfutter. Ihr Ernährungszustand war gut.

42 bis 48 Stunden vor der Operation erhielten sie die letzte feste Nahrung, 24 Stunden vorher die letzte flüssige Kost.

4. Narkose

Die Operation erfolgte in Allgemeinnarkose:
Zur Prämedikation: 1, 2 - 1, 5 ml Thalamonal^{R} unter das Nackenfell injiziert;
zur Narkoseeinleitung: 5 mg Ketanest^{R}/kg Körpergewicht und 0, 0002 g Atropin^{R}, ebenfalls unter das Nackenfell injiziert; zur Fortführung der Narkose: Halothan^{R} in einem Lachgas-Sauerstoffgemisch von 3000: 1000.
Alle Tiere waren orotracheal intubiert, aber nicht relaxiert. Die Narkose wurde möglichst oberflächlich gehalten, um eventuelle durch Halothan verursachte Leberveränderungen zu umgehen. Die Halothan-Konzentration konnte, abgesehen von einer kurzen Einleitungszeit, zwischen 1/2 und 1 Vol. % des Gesamtflows gehalten werden. Als Narkosegerät diente ein Benett-Respirator. Die Tiere atmeten spontan aus einem halboffenen System mit CO_2-Absorption.

Die Narkosedauer war in den einzelnen Gruppen verschieden lang:

Gruppe A :	durchschnittlich	1 Std. 20 Min.	(1 Std. 10 Min. - 1 Std. 40 Min.)
Gruppe B :	"	1 Std. 50 Min.	(1 Std. 35 Min. - 2 Std. 00 Min.)
Gruppe C :	"	2 Std. 20 Min.	(2 Std. 05 Min. - 2 Std. 50 Min.)

Diese unterschiedlichen Narkosebelastungen mußten bei der Beurteilung der histologischen Präparate berücksichtigt werden. Sie wirkten sich wahrscheinlich auch bei den Todesfällen in den Gruppen B und C aus.
Die Narkosetiefe wurde über die Beobachtung von Puls- und Atemfrequenz überwacht (Puls: 100 $\pm$ 10/min. ; Atemzüge: 15 $\pm$ 5/min.).

Bei länger dauernden Operationen mit nennenswertem Blutverlust wurde eine subkutane Infusion angelegt (500 ml Tutofusin B^{R}), 1 Ampulle Vit. B (BVK-Roche^{R}), 1 Ampulle Vit. C (Cebion^{R}) und 1 Ampulle Calcium (Sandoz).
10 Minuten vor Beendigung der Narkose wurde eine halbe Ampulle Fortral^{R} i. m. injiziert. Vor der Extubation atmeten die Hunde 3 - 5 Minuten lang reinen Sauerstoff.
10 - 15 Minuten nach Ende der Narkose waren die Hunde wieder standsicher.

5. Operation

(Die Operationen wurden überwiegend von Herrn Dr. med. Schmolke, Oberarzt an der Chirurgischen Universitätsklinik Hannover durchgeführt).

Der Bauch des narkotisierten Hundes wurde ausgiebig rasiert und

gründlich mit Merfen desinfiziert. Das Tier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch befestigt.
Nach dem Abdecken mit sterilen Tüchern wurde das Abdomen durch einen langen Median- oder Paramedianschnitt eröffnet. In einzelnen Fällen mußte das Nabelfett reseziert werden. Zur Blutstillung der Laparotomiewunde wurde ein Elektrokauter verwendet. Das Peritoneum wurde an zwei trockenen Bauchtüchern mit Mikulicz-Klemmen befestigt.
Zunächst wurde am rechten vorderen Leberrand eine etwa 1 - 1, 5 cm tiefe Keilexzision entnommen, in fünf Fällen lediglich ein Leberpunktat mit der Silbermann-Nadel. Die Leberwunde wurde unter Einknüpfen eines Tabotamp^{R}-Streifens mit atraumatischem Chromcatgut verschlossen. Die Gallenblase wurde vorsichtig hervorgezogen, an zwei Perlonhaltefäden befestigt und durch Punktion weitgehend entleert. Nach der Eröffnung zwischen den beiden Haltefäden wurde ein schmaler Gewebsstreifen (2 x 10 mm) exzidiert. Dann wurden die Gallensteine der Reverinlösung entnommen und implantiert. Der Verschluß der Gallenblase erfolgte durch einstülpende Naht mit Chromcatgut (4 x 0) und die Peritonealisierung mit Perloneinzelknopfnähten (5 x 0). Die gewonnenen Gewebe wurden in 4%iger Formalinlösung fixiert, die punktierte Galle wurde zur bakteriologischen Untersuchung in sterile Reagenzgläser gefüllt.

Trunkuläre Vagotomie : An dem nach kaudal gezogenen Magen wurde die Cardiaregion dargestellt. Im Bereich des abdominalen Oesophagus wurden der vordere und der hintere Vagusstamm aufgesucht und nach kranial und kaudal unterbunden. Ein 3 mm langes Stück wurde exzidiert und zur Kontrolle mikroskopisch untersucht.

Selektive proximale Vagotomie : Der vordere Vagusstamm wurde am abdominalen Oesophagus aufgesucht und mit einem weichen, kräftigen Catgutfaden angeschlungen. Der hintere Vagusstamm wurde ebenso

behandelt, falls er sich leicht darstellen ließ. Andernfalls wurde auf das Anschlingen verzichtet. Der Ramus antralis des N. vagus wurde vorsichtig durch einen feinen Perlonfaden markiert. Unter seiner Schonung wurde die kleine Kurvatur des Magens schrittweise skelettiert. Die Skelettierung erstreckte sich auch über den Cardiabereich der Vorder- und Hinterwand des Magens.

Pyloroplastik (nach Heinecke-Mikulicz) : Bei 10 Hunden (5 der Gruppe A, 3 der Gruppe B, 2 der Gruppe C) wurde der Pylorus an zwei Perlonhaltefäden angeschlungen. Die Eröffnung des Pyloruskanals und des proximalen Duodenums (etwa 4 cm) erfolgte mit dem Elektrokauter in Längsrichtung. Die Inzision wurde durch einstülpende Naht mit Chromcatgut quer verschlossen. Peritonealisiert wurde mit Perloneinzelknopfnähten (5 x 0).

Pyloromyotomie : Bei 6 Hunden (2 der Gruppe B, 4 der Gruppe C) wurde der Pylorus an zwei Perlonhaltefäden angeschlungen. Auf einer Strecke von etwa 4 cm in Längsrichtung wurden alle Muskelfasern des Pyloruskanals und des proximalen Duodenums durchtrennt. Erhalten blieb lediglich der Schleimhautzylinder. Die Inzision wurde mit einstülpenden Perloneinzelknopfnähten quer verschlossen.
Vor dem Verschluß der Laparotomiewunde wurden alle intraabdominalen Nahtstellen nochmals überprüft. Das Peritoneum bzw. die hintere Rektusscheide wurde dann mit kräftigem Chromcatgut, die Faszie mit kräftigem Mersilene genäht. Mit Catgut wurden einige Subkutannähte, mit kräftigem Chromcatgut die Hautnähte gelegt. Die Bauchhaut wurde mit Merfen abgetupft, die Wunde selbst mit Furacinpuder bestreut. Eine ausreichende Schicht von Nobecutanspray sorgte dafür, daß die Wunde wenigstens vorübergehend abgedichtet war.
Trotz dieser Maßnahmen bei allen operierten Tieren waren bei den 7 oben genannten Fällen schwere postoperative Wundinfektionen mit tödlichem Verlauf nicht zu verhindern.

6. Postoperative Behandlung

Die postoperative Versorgung der Hunde variierte mit der Art des Eingriffs :

Gruppe A : Jedes Tier erhielt an den zwei folgenden Tagen bei vollständiger Nahrungskarenz eine Infusion mit 500 ml Tutofusin B^{R}, 1 Ampulle Laevosan DTI^{R}, 1 Ampulle BVK-Roche^{R} und 1 Ampulle Cebion^{R}. Am dritten postoperativen Tag war die volle Nahrungsaufnahme wieder möglich.

Gruppe B und C : Hier waren wegen des größeren Eingriffs die Dauer der postoperativen Nahrungskarenz und die Infusionsbehandlung ein bis zwei Tage länger.
Die Infusionen wurden subkutan unter die Nacken- oder Hüfthaut gegeben; sie dauerten jeweils 20 - 40 Minuten.

Antibiotika wurden bewußt nicht gegeben. Zwar hätte dadurch vielleicht die Infektionsrate und die damit zusammenhängende Mortalität gesenkt werden können, andererseits wären möglicherweise versuchsabhängige entzündliche Prozesse unterdrückt worden. Dadurch hätten die Ergebnisse an Aussagekraft verloren.

7. Sektion

Alle 16 Hunde wurden nach einer Beobachtungszeit von genau 6 Wochen (42 Tage) getötet.
In nüchternem Zustand erhielten die Tiere zunächst 3 - 4 ml Thalamonal^{R} (i. m.). Wenige Minuten später ließ die intravenöse Gabe von 10 ml T 61^{R} (Hoechst) den Tod sofort und exzitationslos erfolgen.

Die Bauchdecke wurde nachrasiert, mit Leitungswasser gesäubert und

mit reichlich Merfen desinfiziert. Häufig erschwerten Fadenfisteln und kleine Abszesse im Bereich der Operationsnarben ein steriles Vorgehen.

Der in Rückenlage fixierte Hund wurde mit sterilen Tüchern abgedeckt. Der Schnitt zur Eröffnung des Abdomens wurde einige Zentimeter neben die Operationsnarbe gelegt. Die Gallenblase wurde stumpf dargestellt und photographiert. 5 - 10 Minuten post mortem wurde am rechten vorderen Leberrand, etwa 10 cm vom Gallenblasenbett entfernt und in der Nähe der intraoperativen Exzisionsstelle, eine tiefe Keilexzision (5 x 1, 5 x 1 cm) entnommen und sogleich in Formalin gelegt. Es sollte damit verhindert werden, daß die histologischen Befunde durch postmortale Veränderungen wesentlich beeinträchtigt wurden. Die Keilexzisionen waren höchstens 1, 5 cm dick, sodaß eine gleichmäßige Fixierung gewährleistet war.

Die Gallenblase wurde anschließend unter sterilen Arbeitsbedingungen leerpunktiert, ihr Gesamtinhalt gemessen. Die Galle wurde zur sofortigen bakteriologischen Untersuchung und für die in-vitro-Versuche verwendet.

Gallenblase und Gallengänge wurden scharf herauspräpariert und so voneinander getrennt, daß ein 1 cm langer Cysticusstumpf an der Gallenblase verblieb. Diese wurde vorsichtig der Länge nach geöffnet, um eventuelle Steinreste unversehrt bergen zu können. Grobe Veränderungen der Schleimhaut wurden zur Dokumentation photografiert; dasselbe geschah mit den Steinresten, die später in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und zur Bestimmung der Gewichtsabnahme luftgetrocknet gewogen wurden.

Bei 9 Hunden (1 A, 4 B, 4 C) wurde nach der Möglichkeit einer aszendierenden intrahepatischen Cholangitis gesucht. Dazu war es notwendig, den steril exzidierten Leberkeil zu halbieren und die eine Hälfte für die bakteriologische, die andere Hälfte für die histologische Untersuchung vorzubereiten. Außerdem wurde das Duodenum in Nähe der Papilla Vateri punktiert und das gewonnene Material kulturell un-

tersucht. Der Vergleich der Bakterien aus Leber und Duodenalinhalt sollte eine mögliche Aszension bestätigen oder ausschließen.
Es erschien allerdings von vornherein fraglich, ob gerade zum Zeitpunkt der Sektion in Leber und Dünndarm eine identische Bakterienbesiedlung gefunden werden konnte, da eine derartige Untersuchung immer nur eine Momentaufnahme der wechselnden Verhältnisse ergibt.

8. Histopathologische Untersuchungen

(Anfertigung und Auswertung der Präparate wurden bei Privatdozent Dr. G. Schneider, Chefarzt des Pathologischen Instituts der Städtischen Krankenanstalten Esslingen, vorgenommen).

Die entnommenen Gewebe wurden sofort in 4%iger Formalinlösung fixiert. Ein kleines Stück Marmor sollte die bei längerer Aufbewahrung freiwerdende Ameisensäure binden. Formalin war immer in mindestens 30fachem Überschuß vorhanden.
Nach Zuschnitt der formalinfixierten Präparate erfolgte die Entwässerung über eine aufsteigende Alkoholreihe und die Einbettung in Paraffin über Benzol.

Folgende Färbungen wurden angefertigt:

1. Hämatoxilin-Eosin nach Ehrlich,
2. van Gieson-Färbung in der Modifikation nach Hansen,
3. Eisenreaktion an den Leberschnitten (Berliner-Blau-Reaktion) und
4. Fettfärbung der Leberpräparate mit Scharlachrot und Gegenfärbung mit Hämalaun (P. Mayer). Die Leberschnitte wurden auf dem Gefriermikrotom angefertigt.

Neben der histologischen Untersuchung erfolgte auch eine Beurteilung der Weite der Gallengänge. Bei einer konstanten Vergrößerung wurde die Fläche der einzelnen Lumina planimetriert. Da die Schnitte aus verschiedenen Bereichen des Ductus cysticus und/oder des Ductus choledochus stammten und manchmal mehrere Schnitte von einem Hund vorhanden waren, kam nur das kleinste Lumen eines jeden Hundes zur Auswertung. Dies ermöglichte eine Aussage zum Vergleich der Lumina in den einzelnen Gruppen.

9. Bakteriologische Untersuchung

(Das Material für die bakteriologische Untersuchung wurde im Hygiene-Institut der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. R. -E. Bader, ausgewertet).

Falls eine sofortige Verarbeitung nicht möglich war, wurde das Material im Eisschrank (+ 4°C) aufbewahrt. Transport und Aufbewahrung der Galle erfolgten in sterilen, luftdicht verschlossenen Reagenzgläsern, um einer pH-Wert-Veränderung vorzubeugen. Diese Maßnahme betraf nicht die Leberexzisionen und Dünndarmpunktate.
Etwa 5 ml Galle wurden 10 Min. lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Die restliche Galle war für die in-vitro-Versuche bestimmt. Von dem Sediment wurden nach der Anfertigung eines nach Gram gefärbten Präparats folgende 6 Nährmedien beimpft:

1) Blutagar (Hammelblut)
2) Fuchsin-Laktose-Agar nach Endo
3) DAB (Dextrose-Acide-Broth der Firma Difco)
4) Thioglycolat Medium U. S. P. der Firma Oxoid
5) Caseinpepton-Sojabohnenmehlpeptonlösung der Firma Oxoid
6) Leberbouillon nach Tarozzi

Alle Nährböden wurden mit je einer Öse des Untersuchungsmaterials beimpft, wobei die Aussaat auf die festen Nährmedien 1) und 2) fraktioniert erfolgte.
Für die Leberexzisionen und die Dünndarmpunktate wurden außer 3) alle Nährmedien verwendet.
Die Nährmedien wurden bei täglicher Kontrolle im Brutschrank (37° C) inkubiert. Die Beobachtungszeit betrug für die Medien 1) und 2) 48 Stunden, für die anderen Medien 14 Tage. Wenn nach dieser Zeit kein Wachstum nachzuweisen war, wurden sie als steril bezeichnet.

Bei Keimnachweis wurden die Keime durch Selektiv- und Indikatornährböden und spezielle Verfahren bestimmt (Kligler, Tomatensaftagar, Aesculin, Zeißler-Topf, Fortner-Platte). Keime, die im Wundabstrich oder in Bauchwandabszessen und gleichzeitig in den Kulturen aus Leber und Duodenalinhalt gefunden wurden, wurden als Verunreinigung angesehen. Es handelte sich um:

1. Staphylococcus aureus
2. Sarzinen
3. Streptococcus pyogenes
4. nicht hämolysierende Streptokokken
5. Enterokokken
6. Keime aus der Coli-Gruppe
7. Keime aus der Klebsiella-Aerobacter-Gruppe.

Der pH-Wert der Galle wurde im Rahmen der in-vitro-Versuche gemessen.

10. In-vitro-Versuche

Von 21 der 23 operierten Hunde stand Blasengalle für die in-vitro-Versuche zur Verfügung. Nach Abzug des bakteriologischen Untersuchungsmaterials blieben dafür ca. 6 - 20 ml von jedem Hund übrig.

Sterile Reagenzgläser mit je 6 - 10 ml Galle wurden mit einem Gummistopfen luftdicht verschlossen. Dadurch wurde eine Eindickung der Flüssigkeit verhindert und vermieden, daß sich der pH-Wert durch Entweichen von CO_2 unkontrolliert verändern konnte. Während der 2 - 9 wöchigen Versuchszeit mußte also keine Flüssigkeit zugesetzt werden, da die Volumina nahezu konstant blieben.
Alle Reagenzgläser wurden im Brutschrank (37° C) inkubiert. Vor den pH-Messungen, die im allgemeinen wöchentlich ausgeführt wurden, standen die Reagenzgläser etwa 15 Minuten bei Zimmertemperatur (20 - 22° C), bis sich die Temperatur der Galle an die Zimmertemperatur angeglichen hatte. Die pH-Messung bei dieser Temperatur war technisch einfacher durchzuführen als bei 37° C. Die Meßwerte ließen sich gut reproduzieren. Abweichungen aufgrund minimaler Temperaturunterschiede konnten vernachlässigt werden. Alle Messungen erfolgten am gleichen Gerät (pH-Meter 22 der Firma Radiometer, GmbH Kopenhagen).
Eine chemische Analyse der Galle wurde nicht vorgenommen.

14 Reagenzgläser mit Galle ohne Steine (O-Reihe) sollten zeigen, ob und wie sich der pH-Wert reiner Blasengalle veränderte (60 Messungen). Die Galle war in allen Fällen steril. Unter denselben Versuchsbedingungen wurde das Verhalten von Aqua dest. geprüft.
22 Reagenzgläser wurden mit 2 - 8 Gallensteinen bestückt. Es handelte sich um die Steintypen K1, K2 und K3 (s. Tab. 1), die auch im in-vivo-Experiment verwendet wurden. In einem zusätzlichen Reagenzglas befand sich statt Galle Aqua dest.. Alle Steine wurden mit der Präzisionswaage gewogen.
Jeder Stein wurde vor der Wägung bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Vorbereitung der Steine entsprach den im in-vivo-Experiment getroffenen Maßnahmen (Cialit-Lösung, physiologische Kochsalzlösung).
Der Nachahmung physiologischer Verhältnisse waren durch die Fragestellung Grenzen gesetzt. Tägliches Schütteln (1 - 2 mal/die) der Rea-

genzgläser sollte die Motilität der Gallenblase nachahmen. Der mechanische Einfluß auf die Auflösung von Gallensteinen wurde als gering eingeschätzt. Weitere Zugabe von Galle erfolgte nicht, da es darauf ankam, für jeden Hund die individuellen Bedingungen zu erhalten. Eine mögliche Sättigung der Galle mit gelösten Bestandteilen wurde in Kauf genommen. Veränderungen des pH-Wertes und des Gewichts der Gallensteine wurden stets gleichzeitig gemessen. Dazu wurden die Steine steril aus der Galle entnommen, in physiologischer Kochsalzlösung gespült und luftgetrocknet. Im Anschluß an die Messungen wurden sie wieder in das Reagenzglas gegeben. Das makroskopische Aussehen der Steine wurde beschrieben und in einigen Fällen photographisch dokumentiert.

In der dritten Versuchsreihe wurden 6 Reagenzgläser mit colihaltiger Galle und Gallensteinen beschickt. Drei dieser Gallen waren von vornherein mit E. coli infiziert, die anderen drei wurden mit einer Reinkultur (aus dem Dünndarm eines Hundes) beimpft. Zur Klärung, ob coliinfizierte Galle ohne Steine typischen pH-Schwankungen unterliegt, wurde ein Kontrollversuch dieser Art durchgeführt.

Zum Vergleich mit in-vivo-Verhältnissen wurden Steinreste, die bei vorzeitig gestorbenen Hunden oder nach regulärer Versuchszeit gefunden wurden, herangezogen.

III. Ergebnisse

1. Gewicht der Hunde

Das Gewicht der Hunde veränderte sich während der sechswöchigen Beobachtungszeit in uncharakteristischer Weise. Zunahme und Abnahme waren in allen drei Gruppen festzustellen. Drei Hunde (B1, C1, C5) behielten ihr Ausgangsgewicht bei, drei andere (A3, A5, B4) nahmen erheblich ab. Dies geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2 : Gewicht der Hunde vor und nach der Versuchszeit (in kg)

Versuchstier	vor der Operation	vor der Sektion	Differenz
A1	30, 5	32, 0	+1, 5
A2	20, 0	21, 0	+1; 0
A3	26, 5	24, 0	-2, 5
A4	19, 0	18, 0	-1, 0
A5	32, 0	28, 0	-4, 0
B1	23, 0	23, 0	+0, 0
B2	29, 0	28, 0	-1, 0
B3	25, 5	25, 0	-0, 5
B4	28, 0	23, 0	-5, 0
B5	15, 0	16, 0	+1, 0
C1	25, 0	25, 0	+0, 0
C2	30, 0	32, 0	+2, 0
C3	25, 0	23, 0	-2, 0
C4	19, 0	18, 0	-1, 0
C5	17, 5	17, 5	+0, 0
C6	14, 0	13, 5	-0, 5

Die große Gewichtsabnahme der Hunde A3, A5 und B4 läßt sich aus pathologischen Veränderungen erklären. Die Hunde C1, C2, C5 und C6 wiesen trotz pathologischer Befunde keine nennenswerte Gewichtsveränderung auf.

2. Makroskopische Beurteilung des Sektionsmaterials

Alle Hunde hatten bei der Operation einen unauffälligen Situs. Im Verlauf der Sektion wurden einige pathologische Veränderungen gefunden (Tabelle 3), die auf entzündliche Prozesse unterschiedlichen Grades hinwiesen.
Adhäsionen von Leber, Gallenblase, Magen und Duodenum fanden sich als Operationsfolgen bei der Mehrzahl der Hunde. Besonders ausgeprägt waren sie in den Gruppen B und C.

Die mit einer Ausnahme (C2) bei allen getöteten Hunden gefundenen Zeichen einer Stauungsleber scheinen Folge des Tötungsvorganges und daher ohne Krankheitswert zu sein. Die Tiere A5 und C2 hatten allerdings schon bei der Operation leichte Stauungszeichen. In Gruppe A hatte nur A3 leichte Verklebungen zwischen Leber und Gallenblase, die dagegen bei 3 der B-Hunde (B3, B4, B5) in erheblichem Ausmaß zu finden waren. Alle C-Hunde wiesen Verklebungen und z. T. auch Verwachsungen (C4, C5) auf. Außerdem war der Situs von C3 und C5 bei der Sektion entzündlich-rötlich verfärbt.
Tabelle 3 zeigt weiterhin die Gallenblasenvolumina aller Hunde, wie sie bei der Sektion ermittelt wurden. Während der Operation konnte der exakte Inhalt nicht bestimmt werden, da in vielen Fällen trotz ausgiebiger Punktion nach der Eröffnung der Gallenblase noch einige Milliliter Galle abgesaugt werden mußten und für die genaue Messung verloren gingen. Wurden sie berücksichtigt, ergab sich ein durchschnittliches Volumen von 12 - 15 ml pro Hund, je nach Größe des Tieres und Füllungszustand der Gallenblase. Die Vergrößerung der

Tabelle 3 : Makroskopische Beurteilung des Sektionsmaterials

Versuchstier	Entzündliche Verwachsungen im Abdomen	Stauungsleber	Inhalt der Gallenblase (ml)	
A1	-	+	15	
A2	-	+	14	
A3	+	+	18	$\bar{x}$ = 17, 4
A4	-	+	15	
A5	-	+	25	
B1	-	+	27	
B2	-	+	32	
B3	+	+	55	$\bar{x}$ = 34, 4
B4	++	+	35	
B5	+++	+	23	
C1	++	+	20	
C2	+	-	42	
C3	+	+	28	$\bar{x}$ = 26, 2
C4	+++	+	20	
C5	+++	+	25	
C6	+	+	22	

Zeichenerklärung:

\+ schleierartige zarte Bindegewebsbildung

++ Verklebungen

+++ Verklebungen und Verwachsungen

$\bar{x}$ Mittelwerte

Volumina fiel bei der Gruppe A - mit Ausnahme von A5 (70%) - nicht ins Gewicht. In Gruppe B betrug die Volumenzunahme 50 - 130% mit Ausnahme von B3 (270%), in Gruppe C 30 - 90%, wobei C2 mit 180% ungewöhnlich hoch lag.

3. Pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse

a) Histologie der Leber

Gruppe A (Tabelle 4) :
Die Leber von 4 A-Hunden war entzündungsfrei. Nur A5 zeigte sowohl bei der Operation als auch bei der Sektion einige chronisch-entzündliche Infiltrate, die auf wenige Periportalfelder beschränkt waren. Der Entzündungsprozeß war bei der Sektion nur leicht gesteigert. Subkapsuläre Veränderungen in Form von leukozytären Infiltrationen, die auf die Läppchen übergriffen und zur Einschmelzung neigten, waren bei der Operation noch nicht vorhanden.
Eine Vermehrung der Sternzellen wurde selten, eine Vergrößerung gar nicht angetroffen. Die fast in allen Fällen geringe Siderose der Sternzellen, die bei der Operation gefunden wurde, blieb während der Versuchszeit konstant. Mikroskopisch bestätigte sich, daß die Leber aller A-Hunde bei der Sektion gestaut war; das trifft auch für die Gruppen B und C zu. Bei den Stauungszeichen von A5, die schon am intraoperativ entnommenen Präparat festgestellt wurden, handelt es sich offensichtlich um einen frischen operationsbedingten Vorgang.

Bei A4 und A5 wurden Zeichen einer Verfettung des Leberparenchyms und der Sternzellen festgestellt.

Zusammenfassend betrachtet führte die Implantation von Gallensteinen ohne Vagotomie beim gesunden Hund zu keinen pathologischen Veränderungen der Leber. Eventuell vorbestehende Krankheitsbilder (Cholangitis, Siderose), wurden nicht wesentlich verschlimmert.

Tabelle 4 : Befunde der Leberhistologie in Gruppe A

Versuchstier	Zeitpunkt	Entzündliche Leberveränderungen	Stern-Z. vermehrt	Stern-Z. vergrößert	Stern-Z. Siderose	Stauung	Verfettung	Sonstiges
A1	Op.	kein Präparat						
	Sek.	entzündungsfrei	+	-	+	+ fr.	-	-
A2	Op.	entzündungsfrei	-	-	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	-	-	+	+ fr.	-	aufgelockerte Läppchen
A3	Op.	entzündungsfrei	-	-	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	-	-	+	+ fr.	-	aufgelockerte Läppchen
A4	Op.	entzündungsfrei	-	-	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	-	-	+ 1)	+ fr.	großtropfige Verfettung, Sternzellen-verfettung	aufgelockerte Läppchen
A5	Op.	einige chronisch-entzündliche Infiltrate nur in zwei PPF. (+)	+ 2)	-	-	+ fr.	geringe herdförmige Verfettung	-
	Sek.	einzelne PPF nur wenig chronisch infiltriert; subkapsulär : stärkere, auch leukozytäre Infiltrationen, auf Läppchen übergreifend und mit Einschmelzungsneigung. (+)	-	-	-	++ fr.	etwas stärkere mittel - bis großtropfige Verfettung, Stern-Z. -Verfettung	im Vergleich zur Op. nur leicht gesteigerter Prozeß

PPF Periportalfeld
Z. Zellen
Op. Operation
Sek. Sektion

1) einige siderophile Z. in PPF
2) herdförmig
fr. frisch

Tabelle 5 : Befunde der Leberhistologie in Gruppe B

Versuchstier	Zeitpunkt	Entzündliche Leberveränderungen	Stern-Z. vermehrt	Stern-Z. vergrößert	Stern-Z. Siderose	Stauung	Verfettung	Sonstiges
B1	Op.	kein Präparat						
	Sek.	entzündungsfrei	+	+	+	++ frisch, bes. in Läppchenzentren	-	-
B2	Op.	entzündungsfrei	+	+	+ 1)	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	+	+	++	+ frisch	-	-
B3	Op.	entzündungsfrei	+	-	-	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	+	-	+ 2)	+ frisch	Sternzellenverfettung	-
B4	Op.	eitrige herdförmige Cholangitis und Pericholangitis mit relativ zellarmen PPF (++)	-	-	+	-	Fetteinlagerung in Entzündungs-Z. (Resorptions-Z.) periportal	-
	Sek.	weniger stark eitrige Cholangitis mit relativ zellarmen, bindegewebig verbreiterten PPF; Übergang in Periportalfibrose (+)	-	-	++	++ z. T. frisch, z. T. chronisch	wie bei Operation	einzelne Gallethromben in Läppchenzentren
B5	Op	entzündungsfrei	-	-	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	-	-	++	++ frisch	-	-

PPF Periportalfeld
Z. Zellen
Op. Operation
Sek. Sektion

1) grobschollig
2) einige siderophile Z. in PPF

Gruppe B (Tabelle 5) :
4 B-Hunde hatten bei der Operation und Sektion eine entzündungsfreie Leber. Nur B4 wies schon bei der Operation eine eitrige Cholangitis und Pericholangitis auf. Bei der Sektion war dieser Prozeß eindeutig in Rückbildung begriffen; in den Läppchenzentren befanden sich einzelne Gallethromben.

Bei 3 Hunden (B1, B2, B3) waren Sternzellenvermehrung und -vergrößerung zu finden. Im Gegensatz zu der Gruppe A nahm die Siderose während der Versuchszeit zu. Die um 40% längere Narkosedauer und der höhere Blutverlust in der Gruppe B erklären dies ausreichend. In Gruppe C (Tabelle 6) liegen die Verhältnisse ähnlich.
Die bei B4 gefundene Fettresorption in Entzündungszellen erklärt sich durch die vorhandene Cholangitis.

Demnach erzeugten Implantation von Gallensteinen und trunkuläre Vagotomie beim gesunden Hund keine intrahepatische Cholangitis; bei einem Hund mit vorbestehenden Zeichen einer Entzündung wurden diese nicht verstärkt, der Entzündungsprozeß war sogar rückläufig.

Gruppe C (Tabelle 6) :
Nur bei 3 C-Hunden war die Leber vor und nach der Versuchszeit entzündungsfrei. C2 und C5, beide bei der Operation noch ohne Entzündungszeichen, hatten bei der Sektion eine frische Cholangitis. C6, der schon bei der Operation chronisch-entzündliche Infiltrate aufwies, zeigte im Sektionsmaterial ziemlich frische und auch lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Bei C4 fand sich nach der Versuchszeit ein geringer Stauungsikterus. Die Veränderungen an den Sternzellen stehen nur zum Teil in Beziehung zu den entzündlichen Vorgängen. Vermehrung und Vergrößerung waren deutlicher als bei den B-Hunden, vielleicht, weil die Leber durch den größeren operativen Eingriff einer größeren Belastung ausgesetzt war.

Tabelle 6 : Befunde der Leberhistologie in Gruppe C

Versuchstier	Zeitpunkt	Entzündliche Leberveränderungen	Sternzellen			Stauung	Verfettung	Sonstiges
			vermehrt	vergrößert	Siderose			
C1	Op.	entzündungsfrei	-	-	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	-	+	++	++ fr.	+ fein- mitteltropfig, Stern-Z. - Verfettung (+)	-
C2	Op.	entzündungsfrei	-	-	+ 1)	+ fr.	-	-
	Sek.	frische eitrige Cholangitis, z. T. übergreifend auf Läppchenperipherie	-	+	++	-	-	-
C3	Op.	entzündungsfrei	-	-	+ 2)	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	++	-	++ 1)	++ fr.	-	-
C4	Op.	entzündungsfrei	++	++	+	-	-	-
	Sek.	entzündungsfrei	+++	+++	+ 1)	++ fr.	-	3)
C5	Op.	entzündungsfrei	-	-	+	-	Stern-Z. -Verfettung (+)	-
	Sek.	ziemlich dichte lymphozytäre Infiltrate in einzelnen verbreiterten PPF	++	++	+ 1)	++ fr.	Stern-Z. -Verfettung (++)	-
C6	Op.	einige chronisch-entzündliche Infiltrate mit Leukozyten	-	-	+ 2)	-	einzelne verfettete Resorptions-Z. in PPF	-
	Sek.	ziemlich frische, bes. lymphoplasmazelluläre Infiltrationen; weniger Leukozyten als bei der Operation.	++	++	++ 2)	+ fr.	wie bei Operation, Stern-Z. -Verfettung (+)	-

PPF	Periportalfeld	fr.	frisch
Z.	Zellen	1)	grobschollig
Op.	Operation	2)	einige siderophile Z. in PPF
Sek.	Sektion	3)	geringer Stauungsikterus

Drei Arten einer Verfettung wurden beobachtet:

1. Verfettung des Leberparenchyms (C1),
2. Verfettung von Sternzellen (C5) und
3. verfettete Resorptionszellen im Zusammenhang mit einer Cholangitis (C6).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich nach Gallensteinimplantation und selektiver proximaler Vagotomie bei 4 von 6 Hunden pathologisch auffällige Befunde fanden : Bei C2, C5 und C6 hatte sich während der postoperativen Zeit eine intrahepatische Cholangitis entwickelt oder verschlimmert. Bei C4 entstand ein Stauungsikterus. Zweifellos folgen auf die Operationen der Gruppe C die meisten Komplikationen von seiten der intrahepatischen Gallengänge und der Leber. Während in den Gruppen A und B keine neuen krankhaften Ereignisse eintraten, geschah dies bei vier von sechs C-Hunden.

b) Histologie der Gallenblase (Tabelle 7)

Alle untersuchten Gallenblasen wiesen schon bei der Operation geringe chronische Entzündungszeichen auf. Diese mußten bei der Beurteilung des Sektionsgutes berücksichtigt werden, damit man sie nicht fälschlicherweise als Operationsfolgen deutete. Echte postoperative Entzündungszeichen traten nur bei 5 Hunden (A3, A4, A5, B1, C1) auf. Dabei wird angenommen, daß B2 bei der Operation den anderen Hunden entsprechende Verhältnisse aufwies. Die entzündlichen Reaktionen scheinen in Gruppe A etwas verstärkt.
Am Schleimhautepithel der Gallenblase ergab sich an den bei der Operation gewonnenen Stückchen in allen Fällen eine regelhafte Feinstruktur. Demgegenüber zeigten die Gallenblasen nach Steinimplantation mehr oder weniger stark ausgeprägte oberflächliche Nekrosen

Tabelle 7 : Histologische Befunde der Gallenblase

Versuchstier	Chronische Entzündungszeichen		K. N.		Sonstiges	
	Operation	Sektion	Op.	Sek.	Op.	Sek.
A1	+	+ rezidivierend	-	+	1)	-
A2	+	+	-	+	-	-
A3	+	++	-	+	-	-
A4	+	++	-	++	-	-
A5	+ lymphoplasmazelluläre Infiltrate	++ herdförmig	-	+	-	-
B1	(+)	++	-	++	-	-
B2	kein Präparat (k. P.)	+ einzelne Lymphfollikel	k. P.	++	k. P.	Muskulatur entzündungsfrei
B3	+ lymphoplasmazelluläre Infiltrate	+ lymphoplasmazelluläre Infiltrate	-	(+)	-	Epithelabschilferungen
B4	+	+	-	++	-	z. T. nekrotische Bezirke
B5	(+) einige follikelartige Strukturen	(+)	-	++	2)	Epithelabschilferungen
C1	+	+++ rezidivierend	-	+	-	-
C2	+	+	-	++	-	-
C3	+	+	-	(+)	-	-
C4	+ einzelne lymphoplasmazelluläre Infiltrate	+	-	+	-	-
C5	+ einzelne lymphoplasmazelluläre Infiltrate	+ einzelne lymphoplasmazelluläre Infiltrate	-	++	-	Schleimhaut z. T. eingeebnet
C6	++ z. T. herdförmige lymphoplasmazelluläre Infiltrate	++ im Vergleich zur Operation nicht gesteigert	-	-	-	Schleimhaut z. T. eingeebnet

Op. Operation
Sek. Sektion
K. N. Kuppennekrosen

1) frische Blutung
2) innere Schicht verschwielt

der fein- bis grobpapillären Schleimhaut (Kuppennekrosen - s. Abb. 1). Dieser Befund war in den Gruppen B und C ausgeprägter als in Gruppe A.

Abb. 1 : Gallenblase von Versuchstier B5 :
Frische Kuppennekrosen der grobpapillären Schleimhaut mit erheblicher Fibrose der Wand
(van Gieson, Vergr. 125x)

Die Wand der Gallenblase war bei B5 verschwielt. Bei den übrigen Hunden konnte keine Verdickung festgestellt werden. Die frische Blutung bei A1 wird wohl bei der Gewebsentnahme eingetreten sein und hat damit keinen Krankheitswert.

c) Histologie der Gallengänge, Sektionsmaterial (Tabelle 8)

Beim Vergleich der Flächen der einzelnen Gallengangsquerschnitte (unter dem Mikroskop) fiel auf, daß das Lumen in den Gruppen A, B und C verschieden groß war : Verglichen mit den Lumina der Gallengänge in Gruppe A war in Gruppe B eine durchschnittliche Zu-

Tabelle 8 : Histologische Befunde der Gallengänge (Sektion)

Versuchstier	Erweiterung	Chronische Entzündungszeichen	Kuppennekrosen	Muskulatur	Sonstiges
A1	-	+ bis in tiefere Schicht	+	+	-
A2	kein Präparat				
A3	kein Präparat				
A4	-	+ einzelne lymphoplasmazell. Infiltr.	(+)	+	-
A5	-	+ einzelne Leukozyten im Stroma	+	+	eingeebnetes Relief, Schleimhautabschilferungen
B1	+++	+ herdförmig	(+)	+	-
B2	+	++ mäßig viele lymphoplasmazelluläre Infiltrationen in innerer Schicht	+	+	-
B3	++	+	(+)	+	eingeebnetes Relief
B4	+	+	-	++	eingeebnetes Relief
B5	+++	+ herdförmig	+ 1)	+	-
C1	++	++	(+)	++	verschwielte Wand
C2	+	+++	(+)	++	-
C3	++	+ Ausbildung von Lymphfollikeln	(+) 2)	++	-
C4	-	++	(+)	+	verschwielte Wand
C5	+	+	(+)	+	-
C6	+	+ nur innere Wandschicht	-	++	eingeebnetes Relief

bei Erweiterung : - nicht, + gering, ++ mäßig, +++ stark

bei Kuppennekrosen : (+) fragliche K., + einzelne K.

bei Muskulatur : + einzelne Muskelfasern, ++ Muskelfaserbündel

1) ganz frisch
2) fleckförmig

nahme um 425%, in Gruppe C um 250% zu finden.
Da die extrahepatischen Gallengänge des Hundes fast keine muskuläre Wandschicht aufweisen, war ein Urteil darüber nicht möglich, ob bei der Dilatation der Gallenwege eine Atrophie ihrer muskulären Wandschicht auftritt. Zudem lag Vergleichsmaterial von der Operation nicht vor. Deshalb sollen die in Tabelle 8 aufgeführten Schätzwerte hinsichtlich der Muskulatur nur registriert, aber nicht näher gedeutet werden.

Zeichen einer chronischen Entzündung wurden bei allen vorliegenden Präparaten gefunden. Sie waren in Gruppe C stärker (C1, C2, C4) als in Gruppe B (B2), dort wiederum ausgeprägter als in der A-Gruppe. Ausgeprägte Kuppennekrosen des Gangepithels wurden nur in 4 Fällen beobachtet : A1, A5, B2 und B5.

4. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung (Tabelle 9)

a) Galle

Bei 14 Hunden war die Blasengalle bei der Operation und bei der Sektion steril. Bei zwei Hunden (A3, B2) ließen sich Keime nachweisen. Dabei handelte es sich bei A3 um Enterokokken, bei B2 um Keime aus der Coli-Gruppe, die jeweils bei Operation u n d Sektion zu finden waren.

Bei keinem Hund bewirkten Gallensteinimplantation und/oder Vagotomie eine anhaltende Besiedlung der Galle mit Mikroorganismen.

b) Leber und Duodenum

9 Hunde (1 Hund der Gruppe A, 4 Hunde der Gruppe B, 4 Hunde der Gruppe C) wurden auf die Möglichkeit einer aszendierenden Infektion der Leber vom Duodenum her untersucht. Die kulturelle Auswertung

Tabelle 9 : Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung

Versuchs-tier	Galle		Leber (Sektion)	Duodenalpunktat (Sektion)
	Operation	Sektion		
A 1	-	steril	-	-
A 2	steril	steril	-	-
A 3	Entero-kokken	Entero-kokken	-	-
A 4	steril	steril	steril	steril
A 5	steril	steril	-	-
B 1	-	steril	-	-
B 2	Keime aus der Coli-Gruppe	Keime aus der Coli-Gruppe	steril	Keime aus der Coli-Gruppe
B 3	steril	steril	steril	steril
B 4	steril	steril	steril	steril
B 5	steril	steril	steril	steril
C 1	steril	steril	-	-
C 2	steril	steril	-	-
C 3	steril	steril	steril	Keime aus der Coli-Gruppe, Proteusbakterien
C 4	steril	steril	steril	Staph. aureus (Koagulase +), Enterokokken
C 5	steril	steril	steril	steril
C 6	steril	steril	Strepto-coccus pyogenes	Streptococcus pyogenes

Zeichenerklärung : - = keine Untersuchung

der Leberpräparate und der Punktate aus dem Duodenum ergab folgende Verhältnisse :

Gruppe A : Bei einem untersuchten Hund (A4) waren Leber und Duodenalinhalt steril.

Gruppe B : Alle 4 Leberabimpfungen (B2, B3, B4, B5) waren steril; bei B2 wurden im Duodenum Keime aus der Coli-Gruppe nachgewiesen, die Aussaaten der drei anderen Duodenalpunktate fielen negativ aus.

Gruppe C : Sterile Verhältnisse wurden nur bei C5 angetroffen. C3 und C4 hatten bei steriler Leber eine gemischte Bakterienflora im Duodenum; bei C3 handelte es sich um Keime aus der Coli-Gruppe und Proteusbakterien, bei C4 um Enterokokken und Staphylococcus aureus (Koagulase positiv). Bei C6 war sowohl in der Leber als auch im Duodenum Streptococcus pyogenes nachweisbar. Das Vorliegen einer methodisch bedingten Verschmutzung kann mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (s. Methodik der bakteriologischen Untersuchung S. 13). Die Gültigkeit dieser Ergebnisse wird auch durch den pathologisch-histologischen Befund (Tabelle 6) gestützt.

Tabelle 10 : Auflösung der implantierten Gallensteine in Gruppe A

Versuchstier	Steinzahl, -typ	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Zahl der Steinreste	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Abnahme in %	Abnahme in mg/die	pH Operation	pH Sektion
A1	2 K2	49 92	141 (71)	2	40 78	118 (59)	18, 4 15, 2	0, 21 0, 33	-	-
A2	4 K1	63 70 82 215	430 (108)	0			100 100 100 100	+) 1, 50 +) 1, 67 +) 1, 96 +) 5, 12	-	8, 0
A3	4 K1	64 67 92 121	344 (86)	0			100 100 100 100	+) 1, 52 +) 1, 60 +) 2, 19 +) 2, 88	-	7, 0
A4	4 K3	213 221 280 295	1009 (252)	4	64 66 90 101	310 (78)	70, 0 79, 2 67, 8 65, 8	3, 65 4, 16 4, 52 4, 62	6, 0	6, 2
A5	4 K1	65 75 85 100	325 (81)	0			100 100 100 100	+) 1, 55 +) 1, 78 +) 2, 03 +) 2, 38	7, 6	5, 9

Zeichenerklärung : +) = mindestens

5. Auflösung der implantierten Gallensteine

Die Auflösung der implantierten Gallensteine wird in den Tabellen 10, 11 und 12 dargestellt.

Gruppe A (Tabelle 10) :
Bei 3 Hunden (A2, A3, A5) erfolgte während der sechs-wöchigen Versuchszeit eine vollständige Auflösung aller implantierten Gallensteine (Typ K1). Das größte aufgelöste Einzelgewicht betrug 215 mg (A2), was einer Mindestauflösung von 5,12 mg/die entspricht. Alle Steine, die in verkleinertem Zustand aufgefunden wurden, hatten ihre ursprüngliche Form beibehalten und lediglich an Größe verloren; dies gilt auch für die Gruppe B.

Bei A1 und A4 konnten bei der Sektion Steinreste nachgewiesen werden. Die Gesamtgewichte der implantierten Steine waren in diesen beiden Fällen sehr unterschiedlich. Bei A1 war trotz kleiner Einzelgewichte und, obwohl nur 2 Steine implantiert worden waren, die tägliche Gewichtsabnahme auffällig gering. Der Steintyp war im allgemeinen nicht von entscheidender Bedeutung. Das Aussehen der beiden Steine war am Ende der Versuchszeit eigenartig verändert, ihre Größe war etwa gleich geblieben, die Oberflächen hatten sich dunkelbraun verfärbt (vorher gelb-beige) und waren von rauhen, kristallin-glänzenden Strukturen bedeckt. Dazwischen lagen tiefe Risse, die durch Lösung oberflächlicher Cholesterinschichten entstanden waren (Abb. 2).

Abb. 2 : Versuchstier A1 :
Die implantierten Gallensteine vor (links) und nach (rechts) der Versuchszeit. Steingröße fast unverändert, Oberfläche dunkelbraun und rissig (Vergr. 6x)

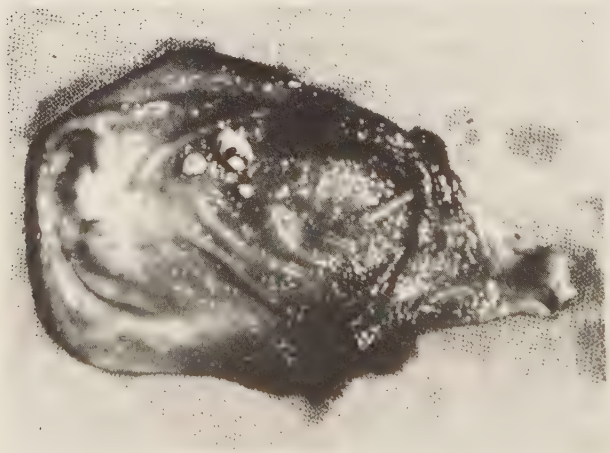

Abb. 3 : Versuchstier B4 :
Die drei implantierten Gallensteine bei der Sektion -in stark verkleinertem Zustand - in der eröffneten Gallenblase - (Vergr. 1, 5x)

Bei dem Hund A4 wurden die 4 Steine mit ähnlichen Einzelgewichten und einem relativ großen Gesamtgewicht stark verkleinert bei der Sektion gefunden. Es erhebt sich die Frage, wieso die beiden leichteren Steine (213 und 221 mg) nicht ganz aufgelöst waren; der schwerste Stein bei A2 (215 mg) war ja vollständig verschwunden. Der Unterschied zwischen A2 und A4 liegt wohl darin, daß die Steine in der Gallenblase von A4 ein wesentlich größeres Gesamtgewicht hatten, wodurch die Auflösung begrenzt war.

In der Galle von A3 wurden bei der Operation und bei der Sektion Enterokokken nachgewiesen. Die Auflösung der implantierten Gallensteine war nicht wesentlich beeinträchtigt, wie der Vergleich mit einer sterilen Galle und ähnlichen Steingewichten (Hund A5) zeigt.

Gruppe B (Tabelle 11) :
Bei B1 und B3 vollzog sich eine restlose Auflösung der implantierten Gallensteine. Die anderen Hunde der Gruppe B zeigten folgende Verhältnisse : B2 hatte bei großem Ausgangsgewicht der 4 Steine noch 2 kleine Steinreste in der Gallenblase. Die maximale tägliche Abnahme betrug 7, 34 mg. Aus der Galle dieses Hundes ließen sich bei Operation und Sektion Keime aus der Coli-Gruppe züchten.

Die pH-Werte der Galle waren bei den einzelnen Hunden dieser Gruppe verschieden. Die Änderungen sind nur begrenzt aussagefähig, da sie durch die kontinuierliche Erneuerung der Galle gewissen Schwankungen unterliegen. Alle bei der Sektion gemessenen Werte (5, 7 - 7, 0) lagen höher als die entsprechenden Werte bei der Operation (5, 6 - 6, 1).

Bei B4 wurden die 3 implantierten Steine in stark verkleinertem Zustand in der Gallenblase gefunden (Abb. 3). Hier war die Schwelle, bei der alle Steine vollständig in Lösung gehen, gerade überschritten. Sie liegt nach den vorliegenden Beobachtungen zwischen den Gesamt-

Tabelle 11 : Auflösung der implantierten Gallensteine in Gruppe B

Versuchstier	Steinzahl, -typ	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Zahl der Steinreste	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Abnahme in %	Abnahme in mg/die	pH Operation	pH Sektion
B1	2 K2	72	157 (79)	0			100 100	+) 1, 72 +) 2, 03	-	-
B2	4 K3	218 248 265 353	1084 (270)	2	 15 45	60 (30)	100 100 94, 3 87, 2	+) 5, 20 +) 5, 90 5, 96 7, 34	5, 6	5, 7
B3	4 K3	89 93 125 164	471 (118)	0			100 100 100 100	+) 2, 12 +) 2, 22 +) 2, 98 +) 3, 91	6, 1	6, 5
B4	3 K3	80 131 252	463 (116)	3	5 15 46	66 (22)	93, 8 88, 7 81, 8	1, 78 2, 76 4, 90	5, 9	7, 0
B5	2 K3	141 634	776 (388)	2	35 84	119 (60)	75, 3 86, 8	2, 55 13, 10	6, 0	6, 4

Zeichenerklärung : +) = mindestens

gewichten von A2 (430 mg) und B4 (463 mg), wenn man die Vagotomie als zusätzlichen Faktor nicht berücksichtigt. Ein Vergleich der Gruppe A und B zeigt nämlich, daß die Auflösung der Gallensteine in beiden Gruppen in etwa gleichen Ausmaßen stattfand. Der kleinste Steinrest, der in der Gallenblase von B4 bei der Sektion nachzuweisen war, hatte ein Gewicht von 5 mg und einen größten Durchmesser von 1 mm. Der Ductus cysticus ist beim Hund sehr schlank; selbst ein so kleiner Steinrest ist nicht durch die Gallengänge abgegangen.

In die Gallenblase von B5 wurden nur 2 Gallensteine implantiert, von denen der eine mit 634 mg ein außergewöhnlich hohes Gewicht hatte. Die tägliche Abnahme dieses Steines war mit 13 mg sehr groß.

Gruppe C (Tabelle 12) :
Bei den C-Hunden wurden mittelgroße Steine aller 3 Typen implantiert, die in Gruppen von je 2 - 5 Steinen zusammengestellt waren. In keiner Gallenblase konnte bei der Sektion ein Steinrest gefunden werden.
Die gemessenen pH-Werte veränderten sich nur unwesentlich.

Bei der Betrachtung aller 3 Gruppen A, B und C kann gesagt werden, daß die Steine der Typen K1, K2 und K3 mit Ausnahme von Versuch A1 ein ähnliches Löslichkeitsverhalten zeigen. Dabei müssen die Ausgangsgewichte berücksichtigt werden. Die tägliche Auflösungsrate liegt bei größeren Steinen höher. Vergleichbare Werte erhält man, wenn die Gewichtsabnahme aller Steine in mg/die auf ein gleiches Grundgewicht bezogen wird.

In 3 Fällen (A4, B2 und B5) fanden wir in schwach saurer Galle (pH: 5, 6 - 6, 0) relativ große Werte für die tägliche Auflösung.

Gallensteine, die bei 4 der 7 vorzeitig gestorbenen Hunde nach 2 bis 8 Tagen Versuchszeit entnommen und gewogen wurden, gaben einen Hinweis darauf, wie lange die implantierten Gallensteine in den Gal-

Tabelle 12 : Auflösung der implantierten Gallensteine in Gruppe C

Versuchstier	Steinzahl, -typ	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Zahl der Steinreste	Einzelgewichte (mg)	Gesamtgewicht, Durchschnittl. Gewicht () (mg)	Abnahme in %	Abnahme in mg/die	pH Operation	pH Sektion
C1	3 K2	65 86 88	239 (80)	0			100 100 100	+) 1, 55 +) 2, 05 +) 2, 09	-	7, 2
C2	4 K1	63 70 75 145	353 (88)	0			100 100 100 100	+) 1, 50 +) 1, 67 +) 1, 78 +) 3, 45	-	6, 4
C3	5 K3	79 79 95 99 127	479 (96)	0			100 100 100 100 100	+) 1, 88 +) 1, 88 +) 2, 26 +) 2, 36 +) 3, 02	6, 3	6, 2
C4	4 K3	75 77 88 128	368 (92)	0			100 100 100 100	+) 1, 78 +) 1, 84 +) 2, 09 +) 3, 05	6, 4	6, 3
C5	3 K3	96 108 120	324 (108)	0			100 100 100	+) 2, 28 +) 2, 57 +) 2, 86	6, 2	6, 5
C6	5 K3	76 79 91 100 120	466 (93)	0			100 100 100 100 100	+) 1, 81 +) 1, 88 +) 2, 17 +) 2, 38 +) 2, 86	-	6, 3

Zeichenerklärung : +) = mindestens

lenblasen der Hunde zur Auflösung brauchten. Die tägliche Auflösungsrate lag bei diesen 4 Hunden zwischen 1, 7 und 3, 7 mg und entsprach somit den Werten, die wir auch nach 6 Wochen fanden. Sie scheint während der ersten 2 - 3 Tage größer zu sein als nach 6 - 8 Tagen. Die pH-Werte wurden nicht berücksichtigt, da eine postmortale Veränderung anzunehmen ist und die Sektion stets einige Stunden nach dem Eintritt des Todes erfolgte. Der Vergleich zwischen den gewichtsbezogenen Auflösungsraten in den ersten 8 Tagen und nach 6 Wochen läßt annehmen, daß in vivo mindestens 30 Tage zur Auflösung der implantierten Gallensteine erforderlich waren.

6. Ergebnisse der in-vitro-Beobachtungen

Es soll im Rahmen dieser Arbeit nur auf die prinzipiellen Ergebnisse eingegangen werden. Daher wurde auf die Darstellung aller Einzelwerte verzichtet.
Die 14 Hundegallen der O-Reihe unterlagen bei 60 Messungen in wöchentlichen Intervallen durchschnittlichen pH-Wert-Schwankungen von $\pm$ 0, 20. Dabei zeigten 65% aller Einzelmessungen und aller Reihen eine Tendenz zum Absinken der pH-Werte, während keine Reihe in die alkalische Richtung tendierte. Aqua dest. entsprach unter denselben Versuchsbedingungen mit Schwankungen von $\pm$ 0, 18 fast den Werten der O-Reihe.
Alle Beobachtungen, die an steinhaltiger Galle (sterile Galle bzw. colihaltige Galle plus Gallensteine) angestellt wurden, ließen erkennen, daß sich auch in vitro eine Auflösung der Gallensteine vollzieht. Da keine neue Galle zugesetzt wurde, trat schon nach wenigen Tagen eine zunehmende Sättigung der Galle mit gelösten Bestandteilen ein. So kam es zu einer Auflockerung der Struktur ohne deutlich sichtbare Verkleinerung. Die Auflösungsrate in vitro erreichte bei mehrwöchiger Dauer höchstens 25 - 30% der in vivo gefundenen Werte.

Lediglich in den ersten 2 - 3 Tagen erreichten die in vitro gemessenen Gewichtsabnahmen Größenordnungen, wie sie in vivo festgestellt wurden.
Die tägliche Gewichtsabnahme der einzelnen Steintypen war annähernd gleich, was mit den Beobachtungen im Tierexperiment übereinstimmt. Das Aussehen der Steine veränderte sich in typischer Weise : beim K1-Typ verblaßte die dunkelgrüne Farbe und bei längerer Versuchsdauer wurden die Seitenflächen dieser polyedrischen Steine fast weiß. Bei weiter fortschreitenden Veränderungen traten konzentrische dunkelbraune Strukturen hervor. Es handelte sich dabei nicht um mechanisch bedingte Erscheinungen, sondern um reine Auflösungsvorgänge.

IV. Diskussion

1. Verschiedene Formen der Vagotomie und ihre Auswirkungen nach Gallensteinimplantation beim Hund

Für das Nervengeflecht des Vagus kann beim Menschen und auch beim Hund, trotz aller Zurückhaltung bei einem Vergleich zwischen Mensch und Tier, als gesichert gelten, daß eine Reizung des Ramus hepaticus bzw. Ramus antralis des N. vagus den Tonus der Gallenblase erhöht, die Kontraktion des Sphincter Oddi im allgemeinen vermindert und für den Magen motilitätsfördernd wirkt.
Auf die fehlende vagale Innervation antwortet die Gallenblase mit einer Dilatation (15, 24, 29, 34, 46, 52, 70, 77, 78, 81, 82), einer verminderten Kontraktionsfähigkeit auf Nahrungsreize und somit einer verzögerten Entleerung (Cox u. Mitarb., 15 und Johnson u. Mitarb., 52). Nach Johnson u. Mitarb. (52) soll allerdings die Entleerungsrate später langsam zur Norm zurückkehren. Der Gallefluß soll allgemein herabgesetzt sein (8, 34, 65, 70, 74). Snape (89) konn-

te beim Hund ähnliche Verhältnisse finden. Von anderen Autoren wurde bei Mensch und Tier keine herabgesetzte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase beobachtet (4, 51, 77, 82), was teilweise mit der Abhängigkeit der motorischen Aktivität vom Cholecystokinin begründet wird (Ivy, 51). Dilatation und Stase sollen zu einem gehäuften Auftreten von Gallensteinen führen (4, 11, 14, 34, 46, 55, 60, 65, 70, 71). Die Gallengänge dilatieren infolge des Tonusverlustes ebenfalls. Das Verhalten des Sphincter Oddi scheint nicht eindeutig geklärt zu sein. Schein u. Mitarb. (81) berichten von einem verringerten Widerstand des Sphincters bei Mensch und Hund. Da die parasympathische Innervation von Gallenblase und Sphincter Oddi reziprok ist (36, 41, 50, 90), wäre aber bei dem Überwiegen des Sympathicus nach trunkulärer Vagotomie ein Spasmus des Sphincter eher einleuchtend. Eine hypertone Dyskinese des Sphincter Oddi beim Menschen wurde von Heilmeyer (36) bei Störungen des vegetativen Nervensystems beobachtet. Reaktionen der Leber sind wenig ausgeprägt. Geringfügige Veränderungen der Gallezusammensetzung wurden von Fletcher u. Mitarb. (25) bei Hunden registriert.

In dem Zusammenspiel der Reaktionen des Magens, des Pylorus und des Duodenums auf Vagusreiz schafft nun die selektive proximale Vagotomie folgende neue Situation : Dilatation und Einschränkung der Motilität sind auf die denervierten Magenregionen beschränkt. In Pylorusnähe (Antrumbereich) bleibt die Motilität erhalten. Die Beseitigung der Hyperazidität wird durch beide Vagotomieformen erreicht. Der Pylorus scheint in geringerem Maße spastisch zu werden als nach trunkulärer Vagotomie. Zwar werden die zum Magen verlaufenden Vagusfasern durchtrennt, eine gewisse vagale Innervation bleibt aber über den Ramus antralis erhalten. Das Duodenum wird durch die Operation nicht in Mitleidenschaft gezogen (Harkins u. Mitarb., 34). Bei intraoperativer Schonung des Ramus hepaticus fallen die Faseranteile zu Leber, Gallenblase, Gallengängen und Sphincter Oddi nicht aus, sodaß deren vagusabhängige Funktionen nicht gestört

sein sollten. Außerdem bleiben vagale Anteile zur Innervation des Pylorus erhalten.
Eine geringe Vergrößerung der Gallenblase soll ihre Ursache in der intraoperativen Schädigung des Ramus hepaticus haben (Inberg, 47). Sie konnte allerdings selbst bei sorgfältigster Schonung des Astes gefunden werden (Scheinin u. Mitarb., 82, Rudick u. Mitarb., 77).

Einer überhöhten Speicherfunktion des Magens mit folgender Gastrinfreisetzung wird durch eine Drainage-Operation entgegengewirkt.

Was nun die Praxis betrifft, so wird die Vagotomie als Operationsverfahren bei peptischem Ulkus immer häufiger angewandt. Maurer u. Mitarb. (63) erkennen die Methode im Prinzip an, weisen aber darauf hin, daß eine Bevorzugung der selektiven proximalen Vagotomie vor der trunkulären Vagotomie noch umstritten ist. Dagegen äußerten sich andere betont im Sinne einer Befürwortung der selektiven proximalen Vagotomie (2, 3, 40, 43), da Letalität und Komplikationen im Vergleich zur trunkulären Vagotomie günstigere Ergebnisse zeigten. Außerdem erscheint die trunkuläre Vagotomie in ihrer Auswirkung auf den Magen unsicher, da eine subdiaphragmale Faseraufteilung den Erfolg schmälern kann (Schreiber u. Mitarb., 86). In neuerer Zeit werden allerdings Methoden entwickelt, mit deren Hilfe die Vollständigkeit der Vagotomie intraoperativ geprüft werden kann. Es sei hier vor allem auf die intraoperative Färbung der Vagusfasern (Maurer u. Mitarb., 63) und auf den Elektrotest nach Burghe (Allgöwer, 3) hingewiesen.
Nach dem neuesten Stand der Überlegungen wird von vielen der Vagotomie gegenüber der Resektion in der Behandlung des Duodenalulkus der Vorzug gegeben. Die postoperativen Gewichtskurven verlaufen bei den vagotomierten Kollektiven günstiger als bei den resezierten. Allgöwer (3) räumt der selektiven proximalen Vagotomie ohne Pyloroplastik, sofern keine Bulbusdeformation die Entleerung des Magens verzögert, für die Zukunft die größere Bedeutung ein. Gall (28) wies

darauf hin, daß die Pyloroplastik nach Heinecke-Mikulicz die Pylorusregion oft mehr einenge als erweitere, was als schwerwiegender technischer Fehler zu werten ist. Der Sinn des Eingriffes liegt in einer Erweiterung des Pylorus, sonst sind andere operative Wege einzuschlagen.
Nach diesen grundsätzlichen Betrachtungen gilt es, unsere eigenen Versuchsergebnisse zu besprechen.
Die bei der Sektion gefundenen Adhäsionen im Bereich der Leber, der Gallenwege, des Magens und des Duodenums sind als übliche Operationsfolgen zu verstehen. Die Häufung in den Gruppen B und C läßt einen Zusammenhang mit den operativen Manipulationen in diesem Bereich erkennen. Möglicherweise sind die Adhäsionen auch Ausdruck für krankhafte Organveränderungen (bei B4, C1, C5, siehe Tab. 5, 6 und 7). Andererseits konnten aber bei einigen Hunden trotz erheblicher pathologischer Veränderungen (Tab. 4, 6 und 7) kaum Adhäsionen festgestellt werden (A5, B1, C2, C6).

Die im allgemeinen bei der Sektion gefundene Stauungsleber kann nicht als Operationsfolge gewertet werden. Vielmehr scheint sie durch den Vorgang der Tötung selbst hervorgerufen zu sein. Die Stauungszeichen, die bei A5 und C2 bereits intraoperativ beobachtet wurden, erklären sich wohl bei A5 aus der schon bestehenden Entzündung der Leber, bei C2 ist die Ursache nicht eindeutig erkennbar.

Die Implantation von Gallensteinen ohne weitere Maßnahmen führte im allgemeinen zu keiner deutlichen Vergrößerung der Volumina der Gallenblasen. Die leichte Volumenzunahme bei A5 könnte Folge des entzündlichen Prozesses sein, der sich in der Leber abspielte.

Die trunkulär vagotomierten Hunde hatten deutlich vergrößerte Gallenblasen (50 - 130%). Dies spricht ganz im Sinne einer erfolgreichen Vagotomie. Darüber hinaus konnten die mikroskopisch untersuchten exzidierten Vaguspräparate als solche bestätigt werden.

Die Vergrößerung der Gallenblase war nach selektiver proximaler

Vagotomie geringer als nach trunkulärer Vagotomie und lag mit 30 - 90% zwischen den Werten der Gruppe A und B. Diese Beobachtung wurde auch von Inberg u. Mitarb. (47), Rudick u. Mitarb. (77) und Scheinin u. Mitarb. (82) berichtet. Trotz der sorgfältigen Schonung des Ramus hepaticus n. vagi scheint eine leichte Beeinträchtigung, offensichtlich durch Überdehnung des Astes, oft nicht zu vermeiden zu sein.

Bei der histologischen Beurteilung der Gallenblasenpräparate war von höchster Bedeutung, daß bereits im Operationsmaterial - also vorbestehend - weitgehend leichte chronische Entzündungszeichen zu finden waren. Im Sektionsgut konnte nur in einzelnen Fällen eine Steigerung dieser Entzündungsprozesse festgestellt werden (A3, A4, A5, B1, C1). Daraus geht hervor, daß bei Anwesenheit von Gallensteinen weder die trunkuläre Vagotomie noch die selektive proximale Vagotomie einen entzündungsfördernden Einfluß auf die Gallenblase hatten.
Schein u. Mitarb. (81) fanden dagegen nach reiner Gallensteinimplantation keine deutlich veränderte Gallenblasenwand, jedoch nach zusätzlicher trunkulärer Vagotomie eine akute Cholecystitis, die in 80% ihrer Versuchstiere 6 - 8 Wochen nach deren Operation festgestellt wurde. Es können drei mögliche Ursachen für diese von unseren Ergebnissen abweichenden Resultate angenommen werden :

a) vielleicht waren die Gallensteine für die Operation nicht ausreichend präpariert; sie wurden lediglich in Wasser gewaschen und waren möglicherweise nicht keimfrei;

b) die bakteriologischen Verhältnisse der Gallen waren weder vor noch nach der Versuchszeit bekannt;

c) aus der Arbeit geht nicht hervor, ob schon bei der ersten Operation Material für die vergleichende histologische Untersuchung entnommen wurde. Dies erscheint uns angesichts der beobachteten chronisch-entzündlichen Infiltrate leichten Grades in den Gallen-

blasen bei allen 16 Hunden unbedingt erforderlich zu sein. Diese auch im Normalfall zu beobachtenden Infiltrate können im Hinblick auf die Untersuchungen von Rößle (75) noch zur sog. physiologischen Entzündung gerechnet werden.

Eigenartigerweise konnten wir die deutlichsten cholecystitischen Veränderungen bei jenen Hunden feststellen, die einer Gallensteinimplantation ohne Vagotomie unterzogen worden waren. Da sie -tonusbedingt- die kleinsten Gallenblasen und somit die größten Steinpartialvolumina hatten, könnte eine Kontaktwirkung der Gallensteine auf die Gallenblasenwand erwogen werden. Kuppennekrosen des Gallenblasenepithels waren bei der Sektion regelmäßig zu finden; zu Beginn der Versuchszeit waren sie in keinem Fall nachzuweisen. Die Verteilung auf alle drei Gruppen bei Betonung der Gruppen B und C läßt schliessen, daß sie als Ausdruck für eine mechanische Schädigung der Gallenblasenwand durch die Gallensteine zu deuten sind. Nach beiden Formen der Vagotomie waren die Kuppennekrosen deutlicher ausgeprägt. Ein Tonusverlust der mehr oder weniger dilatierten Gallenblasen und damit auch veränderte Strömungsverhältnisse der Galle könnten dafür verantwortlich sein.
Von allen 16 Hunden wiesen nur zwei (A3, B2) eine bakterielle Besiedlung der Gallenblase auf. Bei A3 handelte es sich bei Operation und Sektion um Enterokokken, bei B2 um Keime aus der Coli-Gruppe. Es war also in keinem Fall eine durch die Operation bedingte Bakterieninfektion der Galle nachweisbar. Gallensteinimplantation und/oder Vagotomie bewirkten keine anhaltende Besiedlung der Galle mit Mikroorganismen. Die Anwesenheit der Bakterien in A3 und B2 brachte - verglichen mit anderen Hunden- keine deutliche Steigerung der pathologischen Prozesse der Gallenblasenwand mit sich. Trotz der beschriebenen Kuppennekrosen und der Schädigung der Gallenblasenwand durch die Implantation von Gallensteinen wurden die Bakterien nicht in schädigender Weise wirksam, wie es Schottenfeld (84) beschrieben hat. Eine aszendierende Infektion in die Gallenblase, wie

sie vom gleichen Autor gefunden wurde, konnte von uns bei der Sektion bakteriologisch nicht bestätigt werden. Weitere Autoren fanden andere Bakterien in der Galle (5, 23, 79, 84). Es handelte sich dabei vor allem auch um Clostridium welchii. Sie sollen in der normalen Gallenblase erstaunlicherweise keine pathogene Wirkung haben, jedoch nach einer experimentell beigebrachten Verletzung durch die Implantation eines sterilen Gewebestücks in das Abdomen oder den Thorax der Tiere zum raschen, durch Clostridium welchii verursachten Tod, geführt haben (Andrews u. Mitarb., 5).
Trotz aerober und anaerober Bebrütung der Nährmedien konnten wir das Wachstum von Anaerobiern nicht nachweisen.
Es fällt auf, daß die Bedeutung von Bakterien in der Gallenblase in unseren Experimenten nur gering war.
Die Auswirkung der Bakterien auf die Auflösung der Gallensteine wird noch besprochen.

Die histologische Untersuchung der extrahepatischen Gallengänge zeigte, daß Gallenblase und Gallengänge als morphologische Einheit bei krankhaften Prozessen in ähnlicher Weise betroffen sind. Auffallend ist die starke Ausprägung der chronischen Entzündungszeichen der Gallengänge bei unseren selektiv proximal vagotomierten Hunden. Nur in dieser Gruppe (C) konnten bei 2 Hunden (C1, C4) deutliche Wandverdickungen der Gallengänge festgestellt werden. Die entzündlichen Veränderungen der Gallengänge waren nach trunkulärer Vagotomie (Gruppe B) geringer, in der nichtvagotomierten Kontrollgruppe (Gruppe A) am geringsten ausgeprägt. Die Dilatation der Gallengänge entspricht annähernd der Erweiterung der Gallenblasen nach den verschiedenen Formen der Vagotomie.
Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber wurden in allen drei Operationsgruppen Vermehrung, Vergrößerung und Siderose der Sternzellen angetroffen. Sie waren in der Gruppe A am geringsten, in der Gruppe C am deutlichsten ausgeprägt. Bei den vagotomierten Hunden (Gruppe B und C) konnte zwischen Operation und

Sektion eine Zunahme festgestellt werden. Diese graduellen Veränderungen lassen sich durch die unterschiedliche Narkosebelastung, die Größe des operativen Eingriffs und den damit verbundenen Blutverlust erklären.
Die bei der Sektion gefundenen Zeichen einer Stauungsleber dürften, wie schon erwähnt, durch die Tötung der Tiere hervorgerufen sein. Sie haben damit keinen Krankheitswert.

Die Verfettung der Leber, die in einzelnen Fällen (A4, A5, B4, C1, C4, C6) vorkam, steht meist nicht in Beziehung zu den entzündlichen Prozessen, sondern eher zur operativen Belastung. Lediglich bei B4 und C6 zeigten sich verfettete Resorptionszellen als Hinweis auf eine engere Beziehung zum Entzündungsvorgang.
Chronisch- und akut-entzündliche Infiltrate im Sinne einer intrahepatischen Cholangitis waren die schwersten Veränderungen, die in der Leber unserer Versuchstiere festgestellt wurden. Sie waren in charakteristischer Weise auf die Gruppen A, B und C verteilt :
Die bloße Gallensteinimplantation (Gruppe A) rief in keinem Fall eine intrahepatische Cholangitis hervor. A5 wies schon bei der Operation chronisch-entzündliche Infiltrate im Periportalfeld auf (Abb. 4) ; bei der Sektion war die Zahl der betroffenen Periportalfelder erhöht. das Ausmaß der Infiltrationen aber nur unwesentlich gesteigert bei einem Überwiegen der Fibrose (Abb. 5). Es handelte sich um einen vorwiegend älteren Prozeß. Neu hinzugekommen waren subkapsulär gelegene stärkere Infiltrationen mit leukozytären Elementen. Sie griffen auf die Läppchen über und zeigten eine Tendenz zur Einschmelzung. Beim Menschen werden subkapsuläre Veränderungen meist auf ein Operationstrauma zurückgeführt (Edlund u. Mitarb., 21 und Sunzel u. Mitarb., 93). Die beim Hund sehr empfindliche Leber unterstreicht bei den gleichartigen histologischen Veränderungen die Wahrscheinlichkeit einer ebensolchen Ursache.

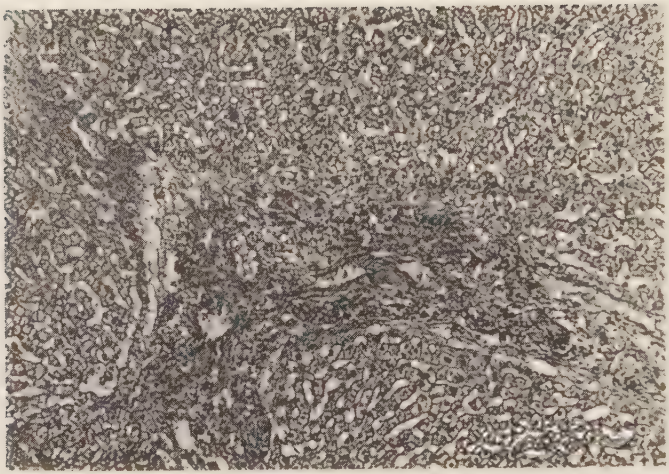

Abb. 4 : Kräftige chronische intrahepatische Cholangitis : Erhebliche chronisch-entzündliche Infiltrate im verbreiterten Periportalfeld. Versuchstier A5 bei der Operation (HE, Vergr. 125x)

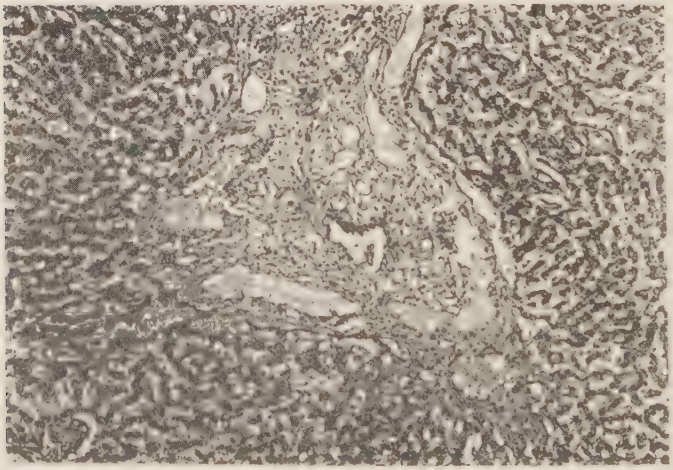

Abb. 5 : Chronische intrahepatische Cholangitis mit Überwiegen der Fibrose. Versuchstier A5 bei der Sektion (HE, 125x vergrößert)

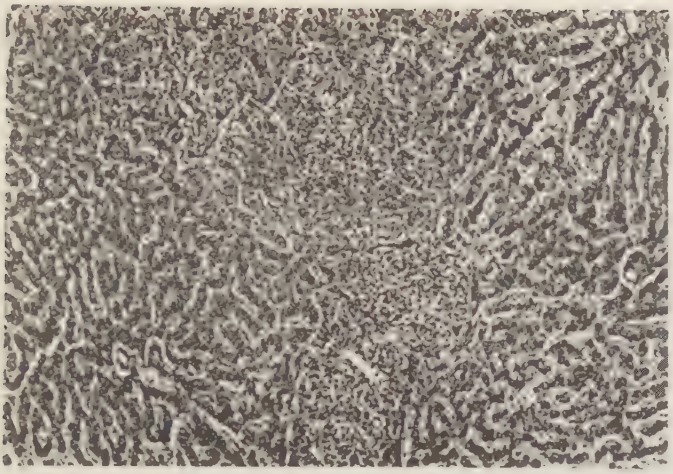

Abb. 6 : Ziemlich frische eitrige Cholangitis und Pericholangitis.
Versuchstier B4 bei der Operation
(van Gieson, Vergr. 125x)

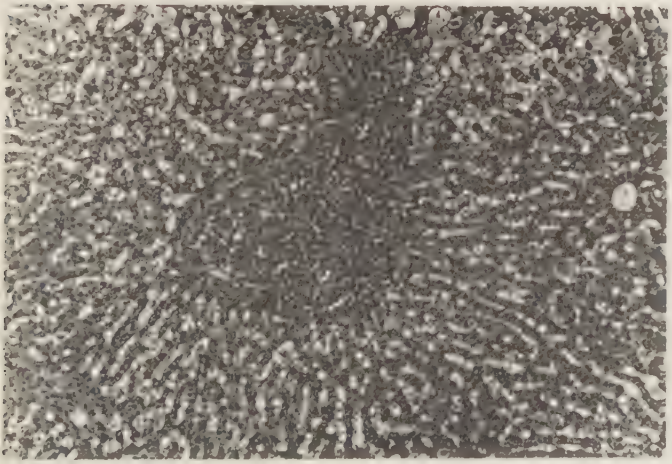

Abb. 7 : Leberbefund bei demselben Tier bei der Sektion:
Beachte Rückgang und Begrenzung der entzündlichen Infiltrate auf das erheblich bindegewebig-verbreiterte Periportalfeld.
Versuchstier B4 bei der Sektion
(van Gieson, Vergr. 125x)

Bei den trunkulär vagotomierten Hunden (Gruppe B) lagen die Verhältnisse annähernd gleich : weder die Gallensteinimplantation noch die trunkuläre Vagotomie verursachten oder förderten die Entstehung einer Cholangitis. Wiederum konnte bei einem Hund (B4) bereits bei der Operation eine entzündliche Reaktion der Leber festgestellt werden. Es handelte sich um eine eitrige herdförmige Cholangitis und Pericholangitis mit relativ schmalen Periportalfeldern (Abb. 6). Bei der Sektion zeigte die Leber eine deutlich geringere Cholangitis mit Begrenzung der entzündlichen Filtrate auf das Periportalfeld (Abb. 7). Die Periportalfelder waren bindegewebig verbreitert. Der Übergang in eine Periportalfibrose war deutlich erkennbar. In den Läppchenzentren fanden sich einzelne Gallenthromben. Der Entzündungsprozeß war also rückläufig. Die Gallensteinimplantation mit trunkulärer Vagotomie hatte demnach in der Leber keine Entzündung verursacht oder verschlimmert.

Nach selektiver proximaler Vagotomie (Gruppe C) fanden sich dagegen bei 4 von 6 Hunden (C2, C4, C5, C6) erhebliche pathohistologische Veränderungen der Leber. In zwei Fällen (C2, C5) wurde eine neu entstandene Cholangitis festgestellt. So fand sich bei der Sektion von Tier C2 eine frische eitrige Cholangitis, die z. T. auf die Läppchenperipherie übergegriffen hat (Abb. 8). Bei C5 waren einzelne verbreiterte Periportalfelder ziemlich dicht lymphozytär infiltriert. Die Leber von C4 wies bei der Sektion einen geringen Stauungsikterus auf. Ätiologisch kommt dafür nur eine Einengung der Gallenwege durch Steineinklemmung oder Entzündung in Frage. Für eine Entzündung sprechen die Befunde an den extrahepatischen Gallengängen : sehr kleines Lumen, verschwielte, deutlich entzündete Wand. Gallensteinreste waren nicht nachweisbar. Die Leber von C6, die im Periportalfeld bei der Operation nur einige chronisch-entzündliche Infiltrate mit Leukozyten aufwies, zeigte bei der Sektion noch frische, aber auch lymphoplasmazelluläre Infiltrationen. Im Vergleich zur Operation waren die Leukozyten in ihrer Zahl herabgesetzt, der entzündliche

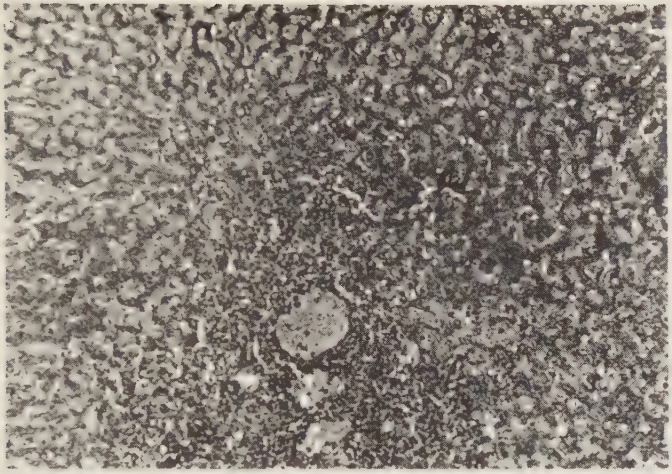

Abb. 8 : Frische eitrige intrahepatische Cholangitis, übergreifend auf Läppchenperipherie.
Versuchstier C2 bei der Sektion
(HE, Vergr. 125x)

Prozeß aber deutlich gesteigert. Die Gallenblase dieses Hundes hatte von vornherein relativ ausgeprägte Entzündungszeichen, die bei der Sektion nicht verschlimmert waren.

In der Gruppe der selektiv proximal vagotomierten Hunde wurden also erhebliche Komplikationen gefunden. 4 von 6 Hunden zeigten neu entstandene oder verschlimmerte Cholangitiden bzw. einen Stauungsikterus.

Unsere Versuchsergebnisse stehen im Widerspruch zur vorhandenen Literatur (s. Seite 2). Wenn wir nicht von vornherein dafür bequemerweise technische Fehler und Zufälligkeiten anschuldigen wollen, müssen wir eine Erklärung suchen :

In der Annahme, daß eine Schädigung der Leber aszendierend über die extrahepatischen Gallengänge erfolgen könnte, wurden Leber und Duodenalinhalt von 9 Hunden bei der Sektion bakteriologisch

untersucht. Dabei interessierten vor allem die Verhältnisse nach trunkulärer und nach selektiver proximaler Vagotomie.

Die trunkulär vagotomierten Hunde -B2, B3, B4 und B5- zeigten eine weitgehende Bakterienarmut in Leber und Duodenum. Lediglich bei B2, dessen Galle coliinfiziert war, waren auch im Duodenum Keime aus der Coli-Gruppe nachweisbar, was auf eine Daueraus-scheidung aus der Gallenblase hinweist.
Nach selektiver proximaler Vagotomie (Gruppe C) fiel auf, daß aus dem Duodenalinhalt von 3 der 4 geprüften Hunde Mikroorganismen gezüchtet werden konnten. Nur bei einem Hund (C5) waren Leber und Duodenum steril. Bei C6 wurde in Leber und Duodenum eine Besiedlung mit Streptococcus pyogenes festgestellt. Dieser Befund paßt gut zu den Beobachtungen, daß sich zur Zeit der Sektion ein frischer Entzündungsprozeß in der Leber abspielte.

Nach diesen Ergebnissen kann für den Zustand nach selektiver proximaler Vagotomie eine aszendierende Infektion der Leber wahrscheinlich gemacht werden; die Gallenblase ist dabei - im Gegensatz zu den Gallengängen - nicht wesentlich entzündlich beteiligt.

Die nach trunkulärer Vagotomie auftretenden Komplikationen betreffen nach der vorliegenden Literatur vor allem die Funktionen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenblase. Dies gilt sowohl für die Beobachtung beim Hund (Harkins u. Mitarb., 34, Scheinin u. Mitarb., 82) als auch beim Menschen (30, 47, 70, 76, 77).
Wir müssen nun zunächst fragen, warum nach selektiver proximaler Vagotomie im Duodenum weit mehr Mikroorganismen gefunden wurden als nach trunkulärer Vagotomie. Nach beiden Vagotomieformen unterliegt die aufgenommene Nahrung nicht ausreichend der bakteriziden Wirkung des normalerweise vorhandenen Salzsäurespiegels, und es kann im Magen zur Keimvermehrung kommen (Gall, 28). Durch die Drainage-Operation wird bei beiden Arten der Vagotomie versucht, den Nachteilen der erhöhten Speicherfunktion des Magens mit der

Gefahr der Sekretstase, eventueller Gärungsvorgänge und des Vomitus entgegenzuwirken. Die Schonung der antralen vagalen Innervation bei der selektiven proximalen Vagotomie führt dabei schon zur Motilitätserhaltung des Magenantrums, was einer Stase der Nahrung mit Auslösung des Gastrinmechanismus entgegenwirkt. Auf der anderen Seite kann eine relativ schnelle Magenpassage dazu führen, daß mit der Nahrung aufgenommene und aus dem Rachenraum stammende Keime nicht ausreichend in ihrer Zahl und Wirkung reduziert werden. Eine inadäquate Pyloroplastik könnte bei erhaltener Vagusinnervation des Antrums und des Pylorus nach selektiver proximaler Vagotomie wesentlich weitere Passageverhältnisse schaffen als beim Pylorospasmus nach trunkulärer Vagotomie. Das Verhalten des Sphincter Oddi ist nur ungenügend geklärt. Er könnte bei Überwiegen der Sympathicusinnervation als Folge der trunkulären Vagotomie eine spastische Komponente aufweisen und dem im dilatierten und motilitätsgehemmten Duodenum befindlichen Speisebrei einen relativ hohen Widerstand bieten, womit eine Aszension von Keimen in die Gallenwege erschwert würde.
Im Falle der selektiven proximalen Vagotomie bleibt die physiologische Funktion des Sphincter Oddi weitgehend erhalten. Bei voller Motilität des Duodenums ist das Einpressen keimhaltigen Darminhalts durch den eher durchgängigen Sphincter in den Choledochus und die höheren Gallenwege leichter vorstellbar. Bei dem Hund C6 scheint ein Beweis für eine mögliche Keimaszension mit folgender frischer intrahepatischer Cholangitis durch das bakteriologische Untersuchungsergebnis erbracht zu sein.

Druckmessungen beim Schwein ergaben nach trunkulärer Vagotomie im Vergleich zu Normalbefunden erniedrigte Drucke im Choledochus (Loeweneck, 61),während nach selektiver proximaler Vagotomie nur geringfügige Veränderungen festgestellt wurden. Trotz dieser statischen Druckverhältnisse scheint von wesentlicher Bedeutung zu sein, welche motorischen Funktionen noch vorhanden sind, und wie voll-

ständig sich das System der neuen Situation anpassen kann. Den Hauptanlaß eines pathogenen Circulus vitiosus bei den C-Hunden (selektive proximale Vagotomie und Pyloroplastik) könnte man in der Pyloroplastik bei normalen, nicht narbig-ulzerös veränderten Bulbi von gesunden Hunden sehen.

2. Gallensteinauflösung beim Hund und bei in-vitro-Versuchen in Hundegalle.

Das Phänomen der Gallensteinauflösung in Gallenblasen von Hunden wird schon seit etwa 80 Jahren beschrieben. Naunyn (68), der Hunden menschliche Gallensteine implantiert hatte, um deren Verhalten als Kristallisationszentren zu erforschen, stellte fest, daß statt eines Gallensteinwachstums eine vollständige Auflösung eintrat. Diese Beobachtung wurde später fast übereinstimmend bei ähnlichen Experimenten gemacht (4, 6, 7, 33, 35, 59, 96). Es sollen aber in seltenen Fällen auch beim Hund Gallensteine vorkommen (Hinsberg u. Mitarb., 42). Die Ursache für die Auflösung der Gallensteine muß in der Zusammensetzung der Blasengalle gesucht werden. Der Gehalt an Cholesterin scheint nicht der wesentliche Faktor zu sein, da in Lebergalle mit niedriger Cholesterinkonzentration in vitro keine Gallensteinauflösung erfolgt (Walsh u. Mitarb., 96).
Entscheidend ist der im Vergleich zum Menschen deutlich höhere Anteil der Gallensäuren in der konzentrierten Blasengalle des Hundes (Stary, 91). Eine Beteiligung von Fermenten ist nicht anzunehmen, da sie nur in geringen Mengen in der Galle vorkommen (Scheunert u. Mitarb., 83) und als Verdauungsenzyme keine Affinität zu den Grundsubstanzen der Gallenkonkremente haben. Für die Bildung und Auflösung von Gallensteinen ist das Verhältnis von gallensauren Salzen zu Cholesterin bedeutungsvoll. Beim Menschen beträgt es normalerweise 20 : 1 bis 30 : 1; bei 13 : 1 wird der kritische Wert

erreicht, bei dem Cholesterin ausfällt und die Konkrementbildung beginnt (Chapa u. Mitarb., 13). Begünstigt wird dieser Vorgang durch eine Entzündung der Gallenblasenwand. Dabei werden eiweißhaltige Substanzen in das Lumen abgegeben, die das Lösungsgleichgewicht zwischen Cholesterin und Gallensäuren im Sinne einer Blokkierung der für das Cholesterin notwendigen Micellen aus Gallensäuren und Lecithin verschieben und eine Ausfällung des Cholesterins bewirken (Braunsteiner u. Mitarb., 12).
Der pH-Wert der Blasengalle liegt beim Hund zwischen 5, 3 und 8, 0 (Davenport 17; Fletcher u. Mitarb., 25 und Scheunert u. Mitarb., 83), wobei die sauren Werte im allgemeinen überwiegen. Fast übereinstimmend damit fanden sich in unseren Versuchen für sterile Galle pH-Werte von 5, 9 - 8, 0. Die Galle des Hundes B2, in der Keime aus der Coli-Gruppe nachgewiesen wurden, hatte mit 5, 6 (Operation) und 5, 7 (Sektion) die niedrigsten Werte. Der pH-Wert spielt für die Auflösung von Gallensteinen wohl insofern eine Rolle, als er Ausdruck für die Gallensäurenkonzentration zu sein scheint. Andere Bestandteile der Galle fallen in ihrem Einfluß auf den pH-Wert wahrscheinlich nicht ins Gewicht. Daß die implantierten Gallensteine sich während der Versuchszeit weitgehend auflösten, war nach den Angaben der Literatur zu erwarten. Dabei war die Zusammensetzung unserer Steintypen K1, K2 und K3 (Hauptbestandteil Cholesterin) nicht von Bedeutung, was schon 1913 von Hansemann (33) festgestellt worden war.

In Gruppe A (Tabelle 10) zeigten 3 Hunde (A2, A3, A5) eine vollständige Steinauflösung. Die beiden bei A1 implantierten Gallensteine wurden nach der Versuchszeit in der Gallenblase noch vorgefunden. Ihre Gewichtsabnahme war gering, das Oberflächenrelief uneben "angedaut" (Abb. 2, Seite 34). Mikroskopisch wurden hier keine wesentlichen pathologischen Veränderungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber beobachtet, die zur Erklärung der nur geringen Auflösung hätten dienen können. Möglicherweise gehört dieser Hund zu den Ausnahmen, bei denen die Fähigkeit zur Steinauflösung auf-

grund der chemischen Beschaffenheit der Galle herabgesetzt ist oder fehlt (Hinsberg u. Mitarb., 42). Die Steine des Typs K2 wurden sonst bei der Sektion nicht mehr vorgefunden (B1 und C1).

Bei A4 gingen alle 4 implantierten Steine unvollständig in Lösung. Es handelte sich dabei um relativ schwere Steine mit einem großen Gesamtgewicht. Die Gallenmenge reichte hier zur vollständigen Auflösung nicht aus.
In Gruppe B (Tabelle 11) war bei 2 Hunden (B1, B3) kein Steinrest mehr nachweisbar. Im Vergleich zu den Hunden der Gruppe A und C konnte - entsprechend den Beobachtungen von Loeb u. Mitarb. (59) und Amdrup u. Mitarb. (4) - kein unterschiedliches Löslichkeitsverhalten der implantierten Gallensteine festgestellt werden. Dabei muß die Differenz der Ausgangsgewichte berücksichtigt werden. Im Gegensatz dazu fanden Barnett u. Mitarb. (9) nach trunkulärer Vagotomie kleinere Werte für die Auflösung. Die Zusammensetzung der Galle scheint nach trunkulärer Vagotomie nicht verändert zu sein (Amdrup u. Mitarb., 4), wobei verschiedene Tiergattungen andersartige Verhältnisse zeigten. Segato u. Mitarb. (87) haben darauf hingewiesen, daß nach trunkulärer Vagotomie die pH-Werte in der Galle leicht ansteigen. Bei 4 unserer B-Hunde zeigte sich dieses Verhalten des pH-Wertes (im sauren Bereich) ebenfalls. Bei 3 Hunden (B2, B4, B5) wurden Steinreste gefunden, da größere Gesamtgewichte implantiert worden waren. Die Auflösung vollzog sich bei B2 schneller als bei B4. In der Galle von B2 wurden bei Operation und Sektion Keime aus der Coli-Gruppe nachgewiesen. Die Tatsache, daß trotz coliinfizierter Galle eine so starke Auflösung stattfand, widerspricht den Beobachtungen anderer Autoren (Harley u. Mitarb., 35, Holub, 44). In einigen Fällen konnte in coliinfizierten Hundegallenblasen sogar die Entstehung von Konkrementen beobachtet werden (35, 49, 64, 66), die in der Struktur zum Teil menschlichen Gallensteinen sehr ähnlich waren (Mignot, 64). Hierbei soll die gleichzeitige Entzündung der Gallenblasenwand eine Rolle spielen (Miyake, 66).

Die zur Implantation verwendeten Gallensteine in Gruppe C hatten ein Volumen, welches die vollständige Auflösung innerhalb von 6 Wochen erlaubte (Tabelle 12). Die selektive proximale Vagotomie hatte nach unseren Ergebnissen keinen Einfluß auf den pH-Wert der Galle.

Bei den Hunden mit pathologischen Veränderungen der Leber (Cholangitis, Stauungsikterus, Siderose) konnte eine herabgesetzte Gallensteinauflösung nicht beobachtet werden. Ebenso hatten die meist geringen chronisch-entzündlichen Veränderungen der Gallenblasen und Gallengänge keinen wesentlichen Einfluß.
Auflösung und Entstehung von Gallensteinen liegen im Prinzip eng beieinander. Es handelt sich um ein labiles Gleichgewicht verschiedener Faktoren. Geringe Änderungen dieses Gleichgewichts können zu einer Gallensteinbildung führen oder bei entgegengesetzten Voraussetzungen ihre Auflösung bewirken.
Die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse regen in diesem Zusammenhang zu zwei klinischen Fragestellungen an:

1) Treten nach trunkulärer oder selektiver proximaler Vagotomie gehäuft Gallensteinleiden auf ?
2) Ist es möglich, ein Verfahren zur Auflösung von Gallensteinen beim Menschen zu entwickeln ?

Zur Beantwortung der ersten Frage : Nach trunkulärer Vagotomie wurde einerseits eine deutliche Prädisposition zur Gallensteinbildung beschrieben (4, 11, 14, 34, 46, 55, 60, 65, 70, 71). Andererseits konnte eine solche Beziehung nicht bestätigt werden (Bernt, 11; Schreiber u. Mitarb., 85; Turunen u. Mitarb., 94). In unseren Versuchen hätte eine Tendenz zur Steinbildung durch geringe Auflösungsraten erkannt werden müssen. Amdrup u. Mitarb. (4) und Loeb u. Mitarb. (59) konnten ebenfalls feststellen, daß die Auflösung der Steine nach trunkulärer Vagotomie und nach selektiver proximaler Vagotomie mit annähernd gleicher Geschwindigkeit abläuft. Auch die

nach trunkulärer Vagotomie auftretende Dilatation der Gallenblase scheint demnach die Auflösung nicht zu beeinträchtigen. Barnett u. Mitarb. (9) fanden nach selektiver proximaler Vagotomie höhere Auflösungsraten als nach trunkulärer Vagotomie.
Es wäre allerdings vorstellbar, daß beim Menschen vor der Vagotomie symptomlose Steine danach aufgrund der veränderten Verhältnisse der Gallenblase und der Gallengänge klinisch manifest werden könnten. Da hier meist ein größeres Steinpartialvolumen (Anteil des Gallensteinvolumens am Gesamtvolumen der Gallenblase) vorliegt und die unterschiedliche Größe der Gallensteine leichter eine Einklemmung im D. cysticus hervorruft, kann in dieser Hinsicht aus unseren Tierversuchen kein Schluß gezogen werden. Das gilt auch für den Zeitfaktor im Zuge der chronischen Gallensteinentstehung.
Bei einigen unserer Hunde (A3, A4, A5, B1, C1) waren die pathologischen Veränderungen der Gallenblasenwand bei der Sektion deutlich gesteigert. Ob dies durch die Wirkung der Gallensteine verursacht worden war, ist nicht eindeutig zu bestimmen. Allerdings kann die Vagotomie in beiden Formen als Ursache hier weitgehend ausgeschlossen werden, da Veränderungen dieser Art überwiegend in Gruppe A gefunden wurden.

Die zweite Frage veranlaßt zu folgenden Gedanken : Ein Milieu, das zur Gallensteinauflösung führt, würde - in schwächerer Dosierung - auch zur Vorbeugung gegen eine Gallensteinbildung dienen können. Schon Hansemann (33) forderte die Suche nach einem Weg zur konservativen Behandlung des Gallensteinleidens. In neuerer Zeit wird immer wieder über die Spontanauflösung von Gallensteinen beim Menschen berichtet. Dabei handelt es sich teils um unvollständige (20, 33, 39, 56, 57, 88), teils um vollständige Auflösungen (18, 31, 32, 38, 53, 58, 67, 100). In einigen Fällen konnte die Abnahme des Gallensteinvolumens röntgenologisch verfolgt werden (18, 20, 53, 56, 57, 88). Für diese seltenen Fälle einer solchen Verkleinerung bzw. Auflösung der Gallensteine ohne medikamentöse Behandlung scheint eine

besonders aktive Funktionssteigerung der Gallenblase und der Gallengänge, z. B. nach Abklingen einer Cholangitis, Voraussetzung zu sein (Wolpers, 100). Durch die orale Zufuhr großer Dosen von Gallensalzpräparaten (Chenodesoxycholsäure, Cholicacid^{R}) war eine Auflösung der Gallensteine in vivo innerhalb von wenigen Monaten möglich (Danzinger u. Mitarb., 16; Isselbacher, 48).
Die spärlichen Literaturhinweise über das Löslichkeitsverhalten von Gallensteinen in vitro (Holub, 45; Lutton u. Mitarb., 62; Walsh u. Mitarb., 96) sind teilweise sehr alt. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Autoren ist kaum möglich, da Gallensteine mit verschiedenen, oft nicht genannten Ausgangsgewichten in steriler oder unsteriler Galle zur Auflösung kamen.
Unsere eigenen Beobachtungen beschränkten sich auf wenige Faktoren, die uns hinsichtlich ihres Einflusses auf die Gallensteinauflösung bedeutsam zu sein schienen : den pH-Wert der Galle, das Verhalten verschiedener Steintypen, die Versuchsdauer und den Einfluß von Bakterien (Coligruppe).
Um für jeden Hund spezifische Werte zu erhalten, wurde während der Versuchsdauer keine neue Galle zugesetzt. Das Volumen konnte durch luftdichten Verschluß der Reagenzgläser nahezu konstant gehalten werden. Der pH-Wert reiner Galle schwankte von Messung zu Messung um durchschnittlich $\pm$ 0, 20, wofür eine Erklärung nicht gefunden werden konnte. Auch die Tendenz zu niedrigeren pH-Werten (65% der Meßreihen) war nicht befriedigend aufzuklären. Neilson u. Mitarb. (69) fanden unter entsprechenden Versuchsbedingungen höhere pH-Werte, die sie auf die Verflüchtigung von CO_2 zurückführten. Die Veränderungen der pH-Werte bei Anwesenheit von Gallensteinen ließ keine Gesetzmäßigkeiten erkennen. In Gallen mit niedrigen pH-Werten (5, 7 - 6, 8) war im allgemeinen eine höhere Auflösungsrate zu beobachten als bei höheren pH-Werten (6, 8 - 8, 0).

Verschiedene Steintypen (K1, K2, K3) verhielten sich auch in vitro annähernd gleich, was den Beobachtungen von Hansemann (33) ent-

spricht. Durch eine längere Versuchsdauer konnte in vitro keine wesentliche Steigerung der Gewichtsabnahme erzielt werden. Eine zunehmende Sättigung der Galle mit gelösten Bestandteilen wird als Ursache für die rasch sinkende tägliche Abnahmerate angenommen. Wie schon in vivo war auch in vitro die Gewichtsabnahme der Steine in coliinfizierter Galle nicht kleiner als in steriler Galle.

Zur Verhütung von Gallensteinen müßte versucht werden, das in der Galle befindliche Cholesterin durch ein ausreichendes Gallensäurepotential in Lösung zu halten. Aus dem Verhalten der Steine bei eintretender Sättigung und fehlender Erneuerung von Lösungspotenzen in vitro kann geschlossen werden, daß in vivo der Gallefluß bei intakter motorischer Funktion der Gallenwege für die Prophylaxe gegen eine Gallensteinbildung von großer Bedeutung ist. Beim Menschen spielen Läsionen der Gallenblasenwand, Entzündungen und bakterielle Infektionen im Zuge der Gallensteinbildung vielleicht eine wesentlich größere Rolle als beim Hund.
Die Schwierigkeit der Auflösung menschlicher Gallensteine in situ liegt darin, daß es bisher keine zumutbare Methode zur Anreicherung der auflösenden Substanzen in der Gallenblase gibt.

Zusammenfassung

Hinweise in der Humanmedizin, daß nach erfolgter Vagotomie zur Behandlung von Gastroduodenalulzera Komplikationen von Seiten der Gallenwege auftreten können - Motilitätsstörungen, Entwicklung von Gallenblasensteinen und -entzündungen (Lit. vergl. S. 1, 2) - veranlaßten uns zur vorliegenden Arbeit. Es wurde untersucht, ob in Hundegallenblasen implantierte Gallensteine nach verschiedenen Formen der Vagotomie die genannten Komplikationen hervorrufen würden. Die extrahepatischen Gallenwege, die Leber und das Duodenum wurden dabei histologisch und z. T. bakteriologisch untersucht.

Alle untersuchten 16 Hunde zeigten bereits bei der Operation geringfügige chronisch-entzündliche Infiltrate der Gallenblasenwand ("Physiologische Entzündung").

Bei 5 Hunden (Gruppe A = Kontrollgruppe), denen nur Gallensteine implantiert worden waren, fanden wir bei der Sektion :

In drei Fällen deutliche operationsbedingte Entzündungszeichen der Gallenblasenwand, stets leichte Kuppennekrosen des Gallenblasenepithels, unveränderte Größen der Gallenblasen, leicht chronisch-entzündlich infiltrierte, nicht wesentlich erweiterte Gallengänge, einen Fall von intrahepatischer Cholangitis (einige herdförmige, chronisch-entzündliche Infiltrate), die aber bereits bei der Operation bestanden hat; frischere subkapsuläre Infiltrationen der Leber als Ausdruck für ein Operationstrauma, zweimal eine leicht zunehmende Verfettung der Leber, siderotische Veränderungen, vor und nach der Versuchszeit gleich ausgeprägt.

Die Implantation von Gallensteinen ohne Vagotomie verursachte keine wesentlichen pathologischen Veränderungen der Gallenblase, -gänge und der Leber.

5 trunkukär vagotomierte Hunde (Gruppe B) zeigten nach gleichzeitig vorgenommener Gallensteinimplantation folgende Veränderungen :

Entzündliche Infiltrate der Gallenblasenwand kaum vermehrt, Kuppennekrosen ausgeprägter als in Gruppe A, ebenso die Entzündungs-

zeichen der Gallengangswände; Volumenzunahme der Gallenblasen zwischen 50 und 130 %, Lumina der Gallengänge durchschnittlich 4, 25 mal so groß wie in Gruppe A; in einem Fall vor und nach der Versuchszeit eitrige, herdförmige intrahepatische Cholangitis, bei der Sektion in Rückbildung begriffen; zweimal geringe Verfettung von Leberzellen, im zweiten Fall mit der erwähnten Cholangitis zusammenfallend; bei der Sektion stärkere Siderose.
Hier standen also die Tonusveränderungen im Vordergrund. Bedeutsame Entzündungszeichen wurden nicht beobachtet.

6 selektiv-proximal vagotomierte Hunde (Gruppe C) zeigten nach gleichzeitig vorgenommener Gallensteinimplantation folgende Veränderungen :
Gallenblasenwände unverändert leicht chronisch-entzündlich infiltriert, Kuppennekrosen stärker ausgeprägt als in Gruppe A, jedoch schwächer als in Gruppe B; Volumenzunahme der Gallenblasen zwischen 30 und 90 %, Gallengangswände hier am deutlichsten entzündlich infiltriert; Lumina der Gallengänge durchschnittlich 2, 5 mal größer als in Gruppe A; in einem Fall bei der Sektion geringer Stauungsikterus, zweimal neu entstandene, eitrige intrahepatische Cholangitiden; Verfettungen geringen Grades bei entzündeter und entzündungsfreier Leber, Siderose stärker als in beiden anderen Gruppen.
Die Gruppe C wies also die stärksten entzündlichen Veränderungen auf.
Bakteriologisch war bei 14 Hunden die Blasengalle bei Operation und Sektion steril, während in zwei Fällen eine vor und nach der Versuchszeit identische Bakterienbesiedlung gefunden wurde (Enterokokken, Keime aus der Coligruppe).
In der Gruppe B wurde in Leberexzisionen kein Wachstum von Mikroorganismen beobachtet. Der bei der Sektion punktierte Duodenalinhalt erwies sich in 3 Fällen als steril, einmal wurden Keime aus der Coligruppe nachgewiesen.

In der Gruppe C fanden sich in den Kulturen einer Leber und ebenfalls im Duodenalinhalt dieses Hundes hämolysierende Streptokokken (Streptococcus pyogenes). Die Duodenalpunktate zweier weiterer Hunde wiesen eine Mischflora auf (Keime aus der Coligruppe und Proteusbakterien, Staphylococcus aureus und Enterokokken). In dieser Gruppe waren also nur bei einem untersuchten Hund Leber und Duodenalinhalt steril. Möglicherweise kann sich u. a. die bei der selektiven proximalen Vagotomie vielleicht inadäquate Drainage-Operation (Pyloroplastik nach Heinecke-Mikulicz) für eine Keimverschleppung begünstigend auswirken.

Die bakteriologischen Ergebnisse entsprachen weitgehend den histologischen Befunden.

Die implantierten Gallensteine lösten sich erwartungsgemäß auf. Nur bei einem Hund erfolgte dieser Prozeß sehr langsam. Die Auflösungsrate war in allen 3 Gruppen etwa gleich groß, wurde also nicht durch eine Form der Vagotomie verändert. Bakterien (Enterokokken und Keime aus der Coligruppe) hatten keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Auflösung. Der pH-Wert der Gallen tendierte nur bei trunkulär vagotomierten Hunden zur alkalischen Seite hin.

Weitere Beobachtungen ergaben, daß auch in vitro eine Auflösung der Gallensteine stattfindet. Im allgemeinen war diese Auflösung stärker, wenn die als Lösungsmittel verwendeten Hundegallen niedrigere pH-Werte hatten. Auch in vitro zeigte die Anwesenheit von Escherichia coli keine Wirkung auf die Auflösungsraten.

Literaturverzeichnis

1) Agerup, H.
On cholecystogenic acute hepatitis.
Acta soc. Med. Upsal. 55, 177 - 238 (1950)

2) Allgöwer, M. und J. Hegglin
Magenresektion versus Pyloroplastik und Vagotomie.
Münch. med. Wschr. 6, 305 - 309 (1966)

3) Allgöwer, M.
2. Weltkongreß des Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae in Straßburg, 1972

4) Amdrup, B. M. and C. A. Griffith
The effects of vagotomy upon biliary function in dogs.
J. Surg. Res. 10, 209 - 212 (1970)

5) Andrews, E., A. G. Rewbridge and L. Hrdina
Causation of Bac. welchii infection in dogs by injection of steril liver extracts or bile salts.
Surg. Gynec. & Obstet. 53, 176 - 181 (1931)

6) Aoyama, T.
Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholelithiasis.
Deutsch. Chir. 132, 234 - 275 (1915)

7) Baldwin, J. N., R. Albo, B. Jaffe and W. Silen
Metabolic effects of selective and total vagotomy.
Surg. Gynec & Obstet. 120, 777 - 783 (1965)

8) Baldwin, J. N., F. W. Heer, R. Albo, O. Peloso, L. Ruby and W. Silen
Effects of vagus nerve stimulation on hepatic secretion of bile in human subjects.
Amer. J. Surg. 111, 66 - 69 (1966)

9) Barnett, W. O. and G. R. Hilburn
Dissolution of human gallstone in the dog' s gallbladder after various degrees of vagotomy.
Surgery 60, 840 - 843 (1966)

10) Barthelheimer, H., H. J. Maurer und H. W. Schreiber
Magenoperation und Magenoperierter.
Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1969

11) Bernt, O.
Gallensteinbildung nach Magenresektion.
Dtsch. Gesundh. -Wes. 15, 402 - 405 (1960)

12) Braunsteiner und Wewalka
Prophylaxe und Therapie des Gallensteinleidens.
21. Österreichischer Ärztekongreß - Van Swieten - Tagung im Oktober 1967 in Wien
aus Med. Klin. 63, 311 (1968)

13) Chapa, J. S. and G. C. Engel
Biliary tract disease following Billroth II subtotal gastrectomy.
Arch. Surg. 78, 307 - 309 (1959)

14) Clave, R. A. and M. R. Gaspar
Incidence of gallbladder disease after vagotomy.
Amer. J. Surg. 118, 169 - 176 (1969)

15) Cox, H. T., J. F. Doherty and D. F. Kerr
Changes in the gallbladder after elective gastric surgery.
Lancet 1, 764 - 766 (1958)

16) Danzinger, R. G., A. F. Hofmann, L. J. Schoenfield and J. L. Thistle
Dissolution of cholesterol gallstones by chenodesoxycholic acid.
New Eng. J. Med. 286, 1 - 8 (1972)

17) Davenport, H. W.
Physiologie der Verdauung.
Stuttgart - New York : F. K. Schattauer Verlag 1971

18) Dufresne, M., R. David et G. Hébert
Un cas de fragmentation suivie de disparition spontanée de calculs biliaires intra-vésiculaires.
Un. méd. Can. 90, 381 - 383 (1961)

19) Dunlap, R. W. jr., M. B. Dockerty and J. M. Waugh
Correlation of liver biopsy findings with surgical disorders of the upper part of the abdomen.
Surg. Gynec & Obstet. 99, 331 - 340 (1954)

20) Dupuy, R.
La diparition in situ des calculs vésiculaires est-elle possible ?
Rev. méd. franç. 42, 139 - 146 (1961)

21) Edlund, Y. A. and I. Zettergren
Microstructure of the liver in biliary tract disease.
Acta chir. scand. 113, 201 - 210 (1957)

22) Edlund, Y. A., B. O. Mollstedt and Ö. Ouchterlony
Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the gallbladder and liver.
Acta chir. scand. 116, 461 - 476 (1959)

23) Ellis, J. C. and L. R. Dragstedt
Liver autolysis in vivo.
Arch. Surg. 20, 8 - 16 (1930)

24) Fagerberg, S., S. Grevsten and H. Johannsson
Vagotomy and gallbladder function.
GUT 11, 789 - 793 (1970)

25) Fletcher, D. M. and C. G. Clark
Changes in canine bile-flow and composition after vagotomy.
Brit. J. Surg. 56, 103 - 106 (1969)

26) Fogarasi, D. und W. Pohl
Pathologie des Gallensystems bei chirurgischen Erkrankungen.
Wien. Beitr. Chir. 8, 1 - 84 (1953)

27) Franklin, M., H. Popper, F. Steigmann and D. D. Kozoll
Relation between structural and functional alternations of the liver.
J. Lab. Clin. Med. 33, 435 - 447 (1948)

28) Gall, F.
in Demling, L.: Der kranke Magen.
München - Berlin - Wien : Urban-Schwarzenberg 1970

29) Glanville, J. N. and H. L. Duthie
Contraction of the gallbladder before and after abdominal vagotomy.
Clin. Radiol. 15, 350 - 354 (1964)

30) Griffith, C. A.
Selective gastric vagotomy.
Western J. Surg. 70, 175 - 180 (1962)

31) Hafter, E.
Diskussionsbemerkung zu Bossert.
Gastroenterologia (Basel) 102, 282 (1964)

32) Hafter, E.
Praktische Gastroenterologie.
3. Aufl., Stuttgart : Thieme 1965

33) Hansemann, v.
Die Lösungsmöglichkeit der Gallensteine.
Virchows Archiv 212, 139 - 152 (1913)

34) Harkins, H. N., L. S. Stavney, C. A. Griffith, L. E. Savage, T. Kato and L. M. Nyhus
Selective gastric vagotomy.
Ann. Surg. 158, 448 - 460 (1963)

35) Harley, V. and W. Barratt
An experimental enquiry into the formation of gallstones.
J. Physiolog. London 29, 341 - 351 (1903)

36) Heilmeyer, L.
Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie.
10. Aufl., Stuttgart : Gustav Fischer Verlag 1960

37) Heim, W.
Zur Problematik der postoperativen Beschwerden nach Gallenblasenentfernung.
Zbl. Chir. 75, 1225 - 1241 (1950)

38) Hermel, M. B. and N. G. Sloane
Vanishing gallstones.
J. A. Einstein med. Cent. 12, 195 - 199 (1964)

39) Héssen, J.
Intravital gallstone dissolution.
Acta soc. Med. Upsal. 59, 257 - 259 (1954)

40) Heymann, H., D. Balser, H. Büchner, W. Hart, F. Holle, J. Klempa und R. Lick
Methodik und Klinik der form- und funktionsgerechten Operationen des Gastro-Duodenalulkus.
Dtsch. med. Wschr. 15, 754 - 762 (1968)

41) Hill, H. A.
Functional disorders of the extra-hepatic biliary system.
Radiology 29, 261 - 278 (1937)

42) Hinsberg, K. und F. Bruns
in Hoppe-Seyler/Thierfelder : Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Bd. V
10. Aufl., Berlin - Göttingen - Heidelberg : Springer 1953

43) Holle, F.
Die Entwicklung einer physiologischen Methode für die Ulkuschirurgie.
Dtsch. med. Wschr. 97, 779 - 784 (1972)

44) Holub, K.
Zur Frage der "Löslichkeit" von Gallensteinen in Galle.
Wien. klin. Wschr. 81, 125 - 126 (1969)

45) Holub, K.
Das Problem der Auflösung von Gallensteinen in Galle und die Nachbehandlung nach Gallensteinoperationen.
Wien. klin. Wschr. 83, 686 - 691 (1971)

46) Horwitz, A. and S. M. Kirson
Cholecystitis and cholelithiasis as a sequal to gastric surgery.
Ann. Journ. of Surgery 109, 760 - 762 (1965)

47) Inberg, M. V. and M. Vuorio
Human gallbladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy.
Acta chir. scand. 135, 625 - 633 (1969)

48) Isselbacher, K. J.
Auflösung von Gallensteinen.
dpa 47 st/pr (Jan. 1972)

49) Italia
Sulla genesi dei calculi biliari, recerche istologiche, chemiche e sperimentali.
Zbl. Chir. 28, 762 (1901)

50) Ivy, A. C.
Physiology of the gallbladder.
Physiol. Rev. 14, 1 - 102 (1934)

51) Ivy, A. C.
Motor dysfunction of the biliary tract.
Americ. J. Roentgen. 57, 1 - 11 (1947)

52) Johnson, F. E. and E. A. Boyden
The effects of double vagotomy on the motor activity of the human gallbladder.
Surgery 32, 591 - 601 (1952)

53) Kommerell, B. und C. Wolpers
Die Spontanauflösung menschlicher Gallensteine in der Gallenblase.
Fortschr. Röntgenstr. 65, 261 - 268 (1942)

54) Kraft, R. O., M. M. Kirsh, A. C. Kittleson, C. B. Ernst, H. M. Pollard and H. K. Ransom
Metabolic studies in patients subsequent to selective gastric vagotomy.
Surg. Gynec & Obstet. 120, 472 - 474 (1965)

55) Lenzenweger, F.
Über Gallensteinkrankheit als Folge nach Magenoperationen.
Wien. klin. Wschr. 71, 13 - 14 (1959)

56) Levrat, M., J. Pasquier et A. Tissot
Dissolution spontanée de calculs vésiculaires.
Presse méd. 71, 1511 - 1513 (1963)

57) Lindrec et Rageot
Réflexions à propos de 3 cas de disparition spontanée de calculs vésiculaires.
Gaz. méd. Fr. 67, 585 - 597 (1960)

58) Linsman, J. F. and E. Corday
Spontaneous disappearance of gallstones.
JAMA 171, 1098 - 1100 (1959)

59) Loeb, M. and D. M. Nicoloff
Gallbladder function in the dog following subtotal gastric resection or vagotomy and pyloroplasty.
Surgery 63, 806 - 809 (1968)

60) Loeweneck H.
Vagotomie und Choledochusinnervation.
Chirurg 12, 178 - 180 (1971)

61) Loeweneck, H., W. L. Bruckner and J. Rux
Bile pressure and bile composition following selective and truncal vagotomy.
2. Weltkongreß des Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae in Straßburg 1972

62) Lutton, R. and A. Large
Gallstones : Solubility studies.
Surgery 42, 488 - 492 (1957)

63) Maurer, W., J. Laisseu, G. Miller und R. Berchtold
Peroperative Vitalfärbung der Vagusfasern.
Dtsch. med. Wschr. 97, 776 - 777 (1972)

64) Mignot, R.
La lithiase biliaire expérimentale.
Arch. gén. de méd. 2, 263 - 282 (1898)

65) Miller, M. C.
Cholelithiasis developing after vagotomy : A preliminary report.
Canad. med. Ass. J. 98, 350 - 354 (1968)

66) Miyake, H.
Zur experimentellen Erzeugung von Gallensteinen unter besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege.
Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 6, 479 - 528 (1900)

67) Möckel, G.
Wachstum und Verschwinden von Gallensteinen.
68. Tagung Nordwestdeutsch. Gesellsch. innerer Medizin, Lübeck 1967, 27

68) Naunyn, B.
Klinik der Cholelithiasis.
Leipzig 1892

69) Neilson, N. M. and K. F. Meyer
The reaction and physiology of the hepatic duct and cystic bile of various laboratory animals.
J. infect. Dis. 28, 510 - 541 (1921)

70) Nielson, J. R.
Development of cholelithiasis following vagotomy.
Surgery 56, 909 - 911 (1964)

71) Nobles, E. R. jr.
Vagotomy and gastroenterostomy.
15 - year - follow - up of 175 patients.
Amer. Surg. 32, 177 - 182 (1966)

72) Popper, H. and M. Franklin
Diagnosis of hepatitis by histologic and functional laboratory methods.
JAMA 137, 230 - 234 (1948)

73) Pröscher, H. und S. Wagner
Veränderungen des Leberparenchyms bei Erkrankungen der Gallenwege.
Zbl. Chir. 84, 1472 - 1479 (1959)

74) Reynolds, R. H.
Personal communication to Griffith, C. A. :
Selective gastric vagotomy.
Western J. Surg. 70, 175 - 180 (1962)

75) Rößle, R.
Referat über Entzündung.
Verh. dt. path. Ges., 19. Tagung Göttingen
Jena : Fischer 1923

76) Rudick, J.
Effects of vagal-nerve section on the biliary system.
Lancet 1, 579 - 581 (1964)

77) Rudick, J. and J. S. F. Hutchison
Evaluation of vagotomy and biliary function by combined oral cholecystography and intravenous cholangiography.
Ann. Surg. 162, 234 - 240 (1965)

78) Salzer, G. M. und H. Kutschera
Cholelithiasis und Magenresektion.
Chirurg 39, 281 - 283 (1968)

79) Sborov, V. M., W. C. Morse, B. Giges and E. J. Jahnke
Bacteriology of the human liver.
J. Clin. Invest. 31, 986 - 992 (1952)

80) Schein, C. J., T. C. Beneventano, R. G. Rosen, H. M. Dardik and M. L. Gliedman
Hepatic plexus vagectomy as an adjunct to cholecystectomy.
Surg. Gynec & Obstet. 128, 241 - 251 (1969)

81) Schein, C. J. and M. L. Gliedman
The influence of vagotomy on the normal and diseased gallbladder.
Digestion 3, 243 - 250 (1970)

82) Scheinin, T. M., M. V. Inberg and E. Lehtinen
Effects of selective gastric and total abdominal vagotomy on the canine gallbladder.
Ann. med. exp. Fenn. 45, 377 - 380 (1967)

83) Scheunert, A. und A. Trautmann
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
4. Aufl. Berlin und Hamburg : Paul Parey 1957

84) Schottenfeld, L. E.
Anaerobic infection of the biliary tract.
Surgery 27, 701 - 719 (1950)

85) Schreiber, H. W. und A. Luchmann
Magenresektion und Cholelithiasis.
Zbl. Chir. 90, 2201 - 2205 (1965)

86) Schreiber, H. W. und H. van Ackeren
Beidseitige selektive gastrale Vagotomie und Pyloromyoplastik.
Dtsch. med. Wschr. 92, 430 - 436 (1967)

87) Segato, G., R. Vecchioni e S. Pedrazzoli
Biliary function after vagotomy.
Acta chir. ital. 24, 565 - 575 (1968)

88) Simon, A.
Diskussionsbemerkung zu Deuil.
Arch. Mal. Appar. Dig. 47, 559 (1958)

89) Snape, W. J.
Studies on the gallbladder in unanaesthetised dogs before and after vagotomy.
Gastroenterology 10, 129 - 134 (1948)

90) Sodeman, W. A.
Pathologic Physiology, Mechanism of disease.
2. Aufl., Philadelphia - London : W. B. Saunders Company 1956

91) Stary, Z.
in Flaschenträger, B. und E. Lehnartz
Physiologische Chemie - Der Stoffwechsel.
Berlin - Göttingen - Heidelberg : Springer 1956

92) Stavney, L. S., T. Kato, C. A. Griffith, L. M. Nyhus and H. N. Harkins
A physiologic study of motility changes following selective gastric vagotomy.
J. Surg. Res. 3, 390 - 394 (1963)

93) Sunzel, M. and L. Zettergren
Histological liver lesions developing during abdominal operations.
Gastroenterologia 105, 45 - 55 (1966)

94) Turunen, M. and L. Antilla
Gallbladder disease following gastrectomy.
Acta chir. scand. 127, 134 - 137 (1964)

95) Tzamaluka, G.
Pathologische Veränderungen der Leber bei Gallenerkrankungen.
Zbl. Chir. 78, 1700 - 1711 (1953)

96) Walsh, G. L. and A. C. Ivy
Observations of the etiology of gallstones.
Ann. intern. Med. 4, 134 - 144 (1930)

97) Wepler, W. und E. Wildhirt
Klinische Histopathologie der Leber. Atlas.
Stuttgart : Thieme 1968

98) Williams, E. J.
Functional and metabolic effects of total and selective vagotomy.
Lancet I, 1053 - 1057 (1966)

99) Wohlgemuth, B. und J. Reichmann
Histomorphologische und klinische Leberbefunde bei extrahepatischen Gallenwegerkrankungen.
Med. Klin. 61, 1137 - 1141 (1966)

100) Wolpers, C.
Spontanauflösung von Gallenblasensteinen.
Dtsch. med. Wschr. 52, 2525 - 2531 (1971)

Danksagung

Ich habe zu danken :

Professor Dr. H. Heymann, Direktor der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover, für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung;

Oberarzt Dr. M. Schmolke, der mir beratend half und die Operationen ausführte, und den assistierenden Ärzten Dr. R. Wenzel und Dr. G. Müller sowie den beteiligten Operationsschwestern;

Privatdozent Dr. G. Schneider, Chefarzt des Pathologischen Instituts der Städt. Krankenanstalten Esslingen, für seine Hilfe und die wertvollen Ratschläge bei der pathologisch-histologischen Auswertung;

Professor Dr. R.E. Bader, Direktor des Hygiene-Instituts der Universität Tübingen, für die Beratung bei den bakteriologischen Untersuchungen;

für weitere Assistenz : Med. tech. Ass. Frau A. Tomtschko
Med. tech. Ass. Frl. C. Ringwald
Cand. med. H. Feder

Lebenslauf

Am 9. August 1949 wurde ich, Hans-Gerd L a b e r k e, als Sohn des jetzigen Chefarztes Dr. Dr. Johannes A. Laberke und seiner Ehefrau Marianne, geb. Pfisterer, in Stuttgart geboren.

Von 1956 - 1960 besuchte ich die Volksschule und von 1960 - 1968 das humanistische Georgii-Gymnasium in Esslingen, wo ich am 20. Juni 1968 das Abitur ablegte. Ich begann im Wintersemester 1968/69 in Hohenheim mit dem Medizinstudium. Im Juni 1969 bestand ich dort das Vorphysikum, studierte dann 3 Semester bis zum Physikum im März 1971 in Tübingen und kehrte nach einem Semester in Lausanne wieder nach Tübingen zurück. Hier fertigte ich im 2., 3. und 4. klinischen Semester meine Dissertation an. Das Medizinstudium beendete ich mit dem Staatsexamen am 31. Juli 1974.